FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964.

THÈSE

N° 632

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacqueline, Marie, Claire GUIBERT

née le 14 mai 1937 à Paris (19e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le : 1964

L'ANTIBIOTHERAPIE

DANS LES ETATS SEPTICEMIQUES

(Etude critique et analyse de 150 observations)

Président : Monsieur R. BASTIN, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacqueline, Marie, Claire GUIBERT

née le 14 mai 1937 à Paris (19e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ANTIBIOTHERAPIE

DANS LES ETATS SEPTICEMIQUES

(Etude critique et analyse de 150 observations)

Président : Monsieur R. BASTIN, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0047

A mon Oncle

A la Mémoire de mon Père.

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur BASTIN

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Professeur BROCARD

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur MAUDE

Monsieur le Docteur MATHIVAT

Monsieur le Docteur SALET

Monsieur le Professeur WOLFROMM

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Docteur FOUQUET
Monsieur le Docteur HERRAULT
Monsieur le Professeur HEWITT
Monsieur le Docteur Cl. LAPRESLE
Monsieur le Professeur SCHNEIDER
Monsieur le Professeur VIALATTE
Monsieur le Docteur VERLIAC.

A Monsieur le Professeur BASTIN

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

En témoignage de respect et d'affection.

INTRODUCTION

Le traitement des septicémies a suivi étroitement la découverte des sulfamides puis des antibiotiques.

Avant 1935, les dérivés arsenicaux, mercuriels et bismuthés, la sérothérapie ou le bactériophage n'avaient aucune action sur l'évolution des septicémies et les seules guérisons étaient ou spontanées, en particulier au cours de quelques endocardites lentes, ou le fait de la chirurgie.

En 1936 et 1937, la sulfamidothérapie se généralise et obtient des résultats intéressants dans les infections, mais autres que les septicémies et les endocardites dont le pronostic reste sévère jusqu'à l'apparition de la pénicilline en 1943-1944. Les streptococcémies et les staphylococcémies sont alors les premières à en bénéficier. L'année suivante, la venue de la streptomycine permet la guérison de certaines septicémies à germes gram négatif et ouvre la porte aux associations d'antibiotiques.

Depuis, si les streptococcémies continuent à réagir favorablement à la pénicilline et à la combinaison pénicilline-streptomycine et si les septicémies à germe gram négatif ont bénéficié du chloramphénicol et ces cyclines, les staphylococcémies résistantes dans 60 % des cas à la pénicilline dès 1948, voient leur pourcentage de guérison rester stationnaire ou même s'abaisser

jusqu'en 1958 ; la découverte de la vancomycine, malheureusement d'emploi limité du fait de sa toxicité, permet d'espérer une amélioration du pronostic ; mais il faut attendre l'apparition des premières pénicillines synthétiques en 1960 pour que le clinicien dispose à nouveau d'agents antistaphylococciques facilement maniables et efficaces.

Parallèlement à l'expansion des antibiotiques et à la suite des travaux de Jawetz entre 1949 et 1952, l'étude de l'action des antibiotiques au laboratoire subit une grande impulsion ; l'antibiogramme bactériostatique, puis bactéricide devient indispensable, tandis que la multiplication des associations d'antibiotiques requiert de nouvelles techniques.

Le but de ce travail est précisément d'étudier en une première partie l'évolution des recherches faites au laboratoire et les données qu'elles nous ont apportées ; elles seront confrontées avec les résultats obtenus en clinique par les antibiotiques et les médications adjuvantes au cours du traitement des septicémies et endocardites.

Les résultats du traitement de 158 malades hospitalisés à Claude Bernard dans le service du Pr Bastin, entre Janvier 1960 et Janvier 1964 forment la deuxième partie.

Les données essentielles de la thérapeutique des états septicémiques depuis 1955 viennent ensuite.

Et, au terme de cette étude, nous comparerons les résultats observés à Claude Bernard à ceux relevés dans la littérature depuis 1960.

LE ROLE DU LABORATOIRE DANS L'ANTIBIOTHERAPIE DES SEPTICEMIES

L'introduction dans la thérapeutique des sulfamides, puis des antibiotiques a conduit le clinicien à demander au laboratoire, de nouveaux examens pour préciser l'indication du traitement et sa posologie exacte.

Les premiers, (R) MARTIN, (A) DELAUNAY et (N) BOURCART ont montré l'importance des contrôles de laboratoire au cours de la sulfamidothérapie des maladies infectieuses : identification du germe et confirmation de sa sensibilité aux sulfamides, intérêt de la vérification du taux des sulfamides dans le sang et le liquide céphalorachidien. Ils en ont déduit la notion de seuil d'efficacité des sulfamides ou concentration sérique égale ou supérieure à la sensibilité du germe in vitro.

L'utilisation, avec succès, par HUNTER en 1946, de l'association pénicilline-streptomycine, puis les résultats des travaux de Jawetz ont enfin ouvert aux expérimentateurs et aux cliniciens un vaste champ d'études.

Nous allons ici envisager les principales techniques et données de l'antibiogramme, en insistant plus spécialement sur la bactéricidie qui est essentielle en matière de septicémie. Nous étudierons successivement les méthodes de laboratoire s'adressant

aux antibiotiques isolés et les expérimentations animales ; puis nous verrons les notions qui s'en dégagent et plus particulièrement le rôle du laboratoire clinique dans le domaine de l'antibiothérapie des septicémies.

ETUDE IN VITRO DE L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ISOLES

L'effet des antibiotiques est étudié classiquement sur deux ordres de phénomènes. Les premiers sont les phénomènes bactériostatiques ou modifications plus ou moins profondes apportées aux diverses phases de la croissance microbienne, les seconds sont les phénomènes bactéricides, c'est-à-dire la destruction plus ou moins complète des germes au contact des concentrations inhibitrices des antibiotiques.

Cette distinction n'est peut-être pas valable selon le point de vue de la physiologie microbienne, la bactéricidie n'étant qu'une exagération des mécanismes qui entraînent la bactériostase. Mais ces deux ordres de phénomènes sont étudiés au laboratoire par des techniques différentes et leurs données ne semblent pas s'appliquer aux mêmes types d'affections cliniques.

1/ - Techniques de laboratoire étudiant le pouvoir bactériostatique des antibiotiques isolés :

Nous les passerons rapidement en revue, car elles sont de peu d'intérêt dans l'établissement du traitement des septicémies.

Les méthodes de dilution :

La méthode des dilutions progressives en milieu liquide est la plus précise. Elle consiste à ensemencer une série de tubes de bouillon contenant différentes concentrations de l'antibiotique et à rechercher la plus faible concentration qui inhibe

la croissance du germe : c'est la concentration minimale inhibitrice ou CMI. La technique nécessite deux séries de tubes : l'une ensemencée avec le germe étudié, l'autre avec un germe standard de sensibilité connue.

La technique de dilution progressive peut également être appliquée en milieu solide.

Les techniques de dilution en série sont faciles à interpréter et donnent directement des valeurs quantitatives en terme de concentrations inhibitrices par ml. Nous verrons qu'elles sont essentielles lorsqu'il s'agit de déterminer le pouvoir bactéricide et facilement adaptables à la mesure de l'activité des combinaisons d'antibiotiques. Mais elles exigent un temps assez long et un matériel important, aussi sont-elles pratiquement abandonnées au laboratoire clinique.

Les méthodes de diffusion en milieu solide comportent de nombreuses variantes. Leur principe est basé sur la diffusion d'une quantité connue d'antibiotique dans la gélose à partir d'une source variée. La concentration présente à un moment donné et à une distance donnée du réservoir d'antibiotique peut être calculée si l'on connaît la quantité d'antibiotique contenue dans le réservoir, la profondeur de la plaque d'agar et la constante de diffusion de l'antibiotique dans cette dernière. (COOPER et WOODMAN 1946, COOPER et LINTON 1952, HUMPHREY et LIGHTBOWN 1952, MIYAMURA 1953, SCHLESINGER 1954).

On peut mesurer le diamètre de la zone d'inhibition et en tirer des conclusions sur la sensibilité du germe envers l'antibiotique testé. (LEVINE et THOMAS 1945, HUMPHREY et LIGHTBOWN 1952, MIYAMURA 1953, HOETTE et STRUYX 1948, ERICSSON 1960 ...). Il dépend de facteurs variés qui influent sur la diffusion de l'antibiotique : le milieu de culture, le pH, le germe ensemencé, le temps d'incubation.

Les effets du milieu de culture ont été étudiés par SCHMIDT et MOYER en 1946, et CHABBERT en 1951, avec la technique des disques. Les éléments qui interviennent sont la teneur en gélose et la profondeur du milieu.

Les constituants du milieu influent par leur pH (TOPLEY, LOWBURY et HURST 1951, MURRAY et FINDLAND 1948, LOO 1945) et leurs composés (BECHTLE et SCHERR 1958) sur l'activité des antibiotiques. Un pH acide est recommandé avec la pénicilline, les cyclines et le chloramphénicol ; un pH alcalin avec la streptomycine, l'érythromycine, la spiramycine, la néomycine, la framycétine.

La rapidité de croissance du germe intervient aussi, mais cette variation diminue dès que les colonies commencent à se séparer ; d'où un meilleur résultat dans les titrages avec une dilution du produit à ensemencer susceptible de donner des colonies isolées.

Le temps d'incubation enfin est sans action pratique sur le diamètre de la zone d'inhibition, sauf pour l'auréomycine qui donne lieu à une croissance secondaire au bout de 48 heures (BRAUDE 1952). BOWMAN (1959) a suivi les variations de diamètre de la zone d'inhibition pendant plusieurs jours et noté une augmentation seulement au-delà du 14ème jour et qui peut être évitée par une incubation préalable pendant plusieurs heures à 32°.

La méthode de la "cup" ou cupule en gélose utilisée avec succès par GARROD dès le début des travaux sur la Pénicilline, puis reprise par CHABBERT en 1948 et 1949 est la plus simple des techniques de diffusion.

Le "gutter-test" de FLEMING où la solution d'antibiotique est placée dans une gouttière évidée dans la gélose en est une variante. La technique a été simplifiée par le remplacement de la "cup" par un papier absorbant imprégné d'antibiotique.

Cette modification est à l'origine de deux méthodes : celle des bandes de papier et celle des disques.

La méthode des bandes de papier utilisée par CHABBERT en 1948, CZERKINSKY, DIDING et OUCHTERLONY en 1955 dérive du gutter-test de FLEMING. Des bandes de papier buvard épais sont stérilisées puis imbibées avec des solutions d'antibiotiques. Elles sont disposées au nombre de deux par boîte perpendiculairement aux stries d'ensemencement. La croissance du germe est inhibée sur une longueur variable suivant la sensibilité de la souche. En comparant le résultat obtenu avec celui de souches étalons on évalue la sensibilité approximative des souches à tester. Cette technique simple et rapide a les mêmes indications qua la méthode de dilution.

La technique des disques est actuellement la plus utilisée pour l'étude du pouvoir bactériostatique des antibiotiques isolés. Elle a été largement étudiée et modifiée par VINCENT (1944), BONDI (1947), CHABBERT (1951, 1953), SINGER (1953); KENNEY (1953), FAIRBROTHER (1954), TUNEVALL et ERICSSON (1954), PITTAL (1956), WELCH (1956), GARROD (1957), PATRICK (1957), VIDEAU (1957), HERMAN (1957), KIRBY (1957), BRANCH (1957), BASS (1957), HABERMAN (1958), OSTRANDER (1958), BRANCH (1958), GREER (1958), GREENBERG (1957), BORCHARDT (1959), STEERS (1959), ERICSSON (1959), BAUER (1959), ERICSSON (1960), ALEXENCO (1961), BIERINGER (1961), BROWN (1961) ...

Deux problèmes ont particulièrement retenu l'attention des expérimentateurs :

- la charge des disques en antibiotiques : un seul à concentration fixe choisie d'avance est-il suffisant pour renseigner sur la sensibilité d'un germe ou faut-il avoir recours à plusieurs disques de concentration différentes ?

- la standardisation des disques : comment peut-on arriver à standardiser les disques à l'échelon national puis mondial ?

Les techniques à plusieurs disques ont été défendues par quelques auteurs. En général, elles font appel à trois disques : faible, moyen et fort, et même plus souvent à deux disques. Elles ont l'avantage d'éliminer l'appréciation des antibiotiques en fonction du diamètre absolu des auréoles d'inhibition. Le système de lecture proposée : 0, +, ++, +++ donne une réponse sans qu'il soit nécessaire de lire les diamètres. En fait, la technique est longue et n'a pas semblé donner de résultats supérieurs aux auteurs qui l'ont étudiée comparativement à la technique à un seul disque (GREER, KIRBY, BAUER, CHABBERT).

La technique à un seul disque a été préconisée par CHABBERT (1955), KIRBY (1956), BAUER (1958), ERICSSON (1960). Elle demande une détermination soigneuse de la charge des disques en antibiotique. Il faut choisir le diamètre d'inhibition au-delà duquel un germe est considéré comme sensible, en deça comme peu sensible ou résistant. C'est le diamètre de sensibilité limite qui doit correspondre à une concentration identique à celle du taux sérique moyen.

La technique de l'Institut Pasteur, mise au point par CHABBERT, consiste à couler dans une boîte de Pétri une gélose standard pour détermination de la sensibilité aux antibiotiques, sur une épaisseur de 5 mm au moment de l'emploi seulement. L'inoculum est constitué par une goutte de dilution choisie que l'on étale. Le germe est sensible lorsque le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur à 20 mm, limite lorsque le diamètre est inférieur à 20 mm et résistant s'il n'y a pas de zone d'inhibition.

RENOUX (1962) a testé suivant cette méthode des souches de staphylocoques vis-à-vis de la Pristynamycine et trouvé que la zone sensible était comprise entre 23 et 26 mm.

Certains auteurs préfèrent des diamètres plus petits de 10 mm par exemple, tel HOETTE, d'autres plus grands.

La lecture doit être faite par rapport à une souche-test de sensibilité connue, étudiée dans les mêmes conditions de milieu, d'ensemencement, de croissance (CHABBERT 1951). Des graphiques peuvent ainsi être préparés pour chaque antibiotique et on peut leur comparer directement les diamètres des zones d'inhibition obtenus dans les tests (GOULD et BOWIE 1952, MIYAMURA 1953, HOETTE et STRUYX 1958). La variation maximale observée pour une souche titrée dans les conditions les plus diverses possibles est de l'ordre de plus ou moins 5 mm ; la lecture est donc très qualitative.

BRANCH et Coll. se sont intéressés pendant plusieurs années au difficile problème de la standardisation des disques.

CHABBERT (1951) a trouvé sur des séries de cinq disques par boîte une erreur standard moyenne de 0,8 mm par boîte et de 1,5 mm entre les données moyennes par boîte, ce qui montre que les disques jouent peu dans les variations du diamètre de la zone d'inhibition.

BALOWS et BARKER (1955) et SCHEER (1958) ont proposé des disques multiples en forme de trèfles à quatre feuilles.

HERMANN a préconisé la diffusion préalable de l'antibiotique pendant 40 à 48 heures au réfrigérateur.

En pratique, l'emploi d'une souche-test proposée par CHABBERT rend inutile la standardisation.

Des disques chargés en sulfamides ont été également utilisés par CHABBERT (1953) et FAIRBROTHER (1954). Leur emploi est limité par les grandes variations d'action des sulfamides suivant le milieu de culture et les conditions techniques. Les résultats sont uniquement qualitatifs. Enfin, l'uniformité de la sensibilité microbienne aux sulfamides ne permet pas de choisir un produit plutôt qu'un autre.

L'emploi de colorants réducteurs a été appliqué à la méthode des disques par RAJAM (1953), PITAL (1956), BASS (1957), BIERINGER et BROWN (1961), LORIAN (1962).

PATRICK (1951), COLLINS (1954), GREER (1958), BORCHARDT (1959), STEERS (1959) et BAUER (1959) ont comparé la technique des disques et la technique de dilution en milieu liquide et solide ; dans l'ensemble, les résultats sont concordants et les différences les plus grandes observées avec la streptomycine.

La technique des disques demeure, en dépit des assertions de WELCH, la plus utilisée au laboratoire clinique pour l'étude de l'activité bactériostatique des antibiotiques.

Le colloque de Genève (1963) consacré aux tests de laboratoire et à leurs applications dans le domaine de l'antibiothérapie a, après les experts de l'OMS, confirmé la valeur de la technique à un seul disque pour la mesure quantitative du pouvoir bactériostatique. ERICSSON et KIRBY ont bien insisté sur le problème encore imparfaitement résolu de la concordance de la CMI avec le taux sanguin d'antibiotique.

La méthode des disques peut aussi s'appliquer à la détection des staphylocoques producteurs de pénicillinase et à la détermination de la sensibilité aux antibiotiques des germes anaérobies.

Les staphylocoques producteurs de pénicillinase se caractérisent par la présence, à la bordure des zones d'inhibition, de colonies de taille supérieure ou égale à la normale, alors que les colonies des souches résistantes, mais pénicillinase négative, sont petites et lysées. (WATERWORTH 1948, CHABBERT 1951, BARBER 1963). La réponse doit alors être : souche productrice de pénicillinase et non souche résistante à la pénicilline ; car, en clinique, dans certaines conditions, ces staphylocoques peuvent être atteints par la pénicilline.

HOETTE utilise un disque spécial donnant une concentration de 0,1 U de pénicilline à 10 mm ; si le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur à 10 mm, la souche est productrice de pénicillinase.

Le titrage des germes anaérobies nécessite un petit artifice de technique. Dans un couvercle de boîte de Pétri stérile, on dépose 5 gouttes de gélose fondue à la place normalement occupée par les disques de papier, puis on dépose les disques sur chacune des gouttes. On verse ensuite le tube de gélose ensemencée dans le couvercle et avant la prise de la gélose on applique le fond de la boîte, réalisant ainsi une couche de milieu entre deux parois de verre. Le disque peut aussi être placé entre deux volumes de gélose ensemencés. Le résultat, après culture, ne peut être exprimé que d'une façon très qualitative suivant la présence ou l'absence de zone d'inhibition.

Le remplacement des disques par des tablettes a été proposé par LUND (1951), HOYT (1951), LIND (1953) et ALEXENCO (1961).

2/ - Techniques de laboratoire étudiant le pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés :

Par analogie avec la CMI il est possible de définir une concentration minimale bactéricide encore appelée concentration léthale : c'est la première concentration dont l'échantillon ne provoque pas de croissance secondaire. Elle peut varier suivant la taille de l'échantillon repiqué, et il faut toujours définir ce point dans l'exposé d'une technique.

Plus rarement, on étudie le temps de stérilisation ou temps nécessaire, avec certaines concentrations, pour obtenir cet effet léthal.

Si l'effet bactéricide n'a pas été total, il reste à chaque temps un certain nombre de germes survivants (BIGGER),

qui présentent une sensibilité identique à celle de la souche primitive. En pratique, pour se rendre compte du phénomène on numère les germes viables à des temps variables par les procédés habituels de comptage des bactéries : le nombre de bactéries survivantes est rapporté au nombre de bactéries ensemencées et l'on établit ainsi le pourcentage des survivants pour une concentration d'antibiotique et un temps donnés. Cette valeur est la meilleure que l'on puisse établir.

Mais les lois qui régissent la diminution des survivants en fonction d'une augmentation de la concentration d'antibiotique, sont loin d'être linéaires.

Le phénomène de zone, signalé par EAGLE (1948), a propos de l'action de la pénicilline sur l'entérocoque en est une preuve. JAWETZ (1950) et SEDALLIAN (1955) l'ont aussi observé avec l'entérocoque et RAHMAN (1957) avec le staphylocoque.

Pour d'autres antibiotiques l'action bactéricide se fait par paliers successifs (GUNNISON 1953). La diminution des survivants en fonction du temps est réelle, mais non régulière et l'on observe même des croissances secondaires difficilement explicables.

Les méthodes utilisées pour la détermination du pouvoir bactéricide sont : d'une part la technique des dilutions en séries en milieu liquide envisagées précédemment, d'autre part les techniques d'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques.

ETUDE IN VITRO DE L'ACTION DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES.

Dès 1946, UNGAR, BIGGER et NITTI observent l'action plus favorable de l'association sulfamide-pénicilline que de la pénicilline seule.

En 1949 LANKFORD et LACY établissent in vitro qu'un mélange d'antibiotiques peut être moins efficace que chacun de ces composants isolés et posent le problème des antagonismes entre antibiotiques.

Puis les travaux de JAWETZ apportent des précisions sur l'action des associations d'antibiotiques.

Nous allons envisager successivement, comme dans l'étude de l'action des antibiotiques isolés, les phénomènes bactériostatiques et les phénomènes bactéricides.

- Techniques de laboratoire étudiant le pouvoir bactériostatique des associations d'antibiotiques.

Les techniques de dilution en milieu liquide donnent lieu à deux méthodes d'étude des associations :

- l'observation photométrique des courbes de croissance,
- la détermination des points limites.

Etude photométrique des courbes de croissance :

Les premières études concernant l'action des associations d'antibiotiques sur les phases de la croissance ont été faites en 1946 par BONET-MAURY et PERRAULT, NITTI, BOYER et FAGUET par enregistrement continu de l'opacité avec l'association pénicilline-sulfamide.

KLEIN et KIMMELMAN en 1947 ont utilisé cette technique pour démontrer les relations existant entre l'inhibition de la résistance aux antibiotiques et la synergie pénicilline-streptomycine.

En 1949 BACHMAN a étudié, par photométrie habituelle, les courbes de croissance de streptocoques alpha et béta hémolytiques en présence de pénicilline et de bacitracine.

BURNELL et KIRBY en 1951 ont observé l'effet des associations pénicilline-streptomycine et pénicilline-chloramphénicol.

En 1953, KLEIN et SCHORR ont étudié, pour chaque antibiotique, la courbe donnée par une concentration partiellement inhibitrice et la courbe donnée par le double de cette concentration. Ils insistent justement sur le fait qu'il faut, dans ces cas, définir l'addition par l'effet du double de chaque concentration prise isolément. Cette technique leur a donné un pourcentage important d'effets antagonistes (20 %).

BENIGNO, BERTIE et CIMA en 1954 ont montré dans le cas de l'association érythromycine-tétracycline et de l'association érythromycine-pénicilline étudiées sur le staphylocoque doré, le parallélisme d'action qui existait sur la croissance et sur d'autres phénomènes comme la respiration.

La même année, LAMENSANS a mis en évidence, par photométrie continue, l'effet inhibiteur de la chlortétracycline et de la streptomycine sur les phénomènes de lyse secondaire observés avec la pénicilline.

MATHIEU et FAGUET, en 1957, ont montré l'action additive de l'association chloramphénicol-spiramycine sur la multiplication du staphylocoque doré.

En 1956, OSKAM a mis au point une technique permettant d'étudier sur une souche les principales associations d'antibiotiques : la concentration de chaque antibiotique choisie est partiellement inhibitrice ; il l'appelle unité de ralentissement (UR). Si A et B sont les UR de chaque antibiotique, et AA, BB leur double, il y a synergie si l'association d'antibiotiques donne un effet supérieur à AA et BB

addition si AB = AA = BB

indifférence si AB = A ou B

et antagonisme quand AB est plus petit que A ou B.

OSKAM a démontré, avec cette technique, l'effet synergique de l'association érythromycine-tétracycline.

Mais l'observation photométrique des courbes de croissance est difficile à réaliser en pratique courante ; de plus, JACKSON et FINLAND, en 1951, ont montré qu'elle était extrêmement sensible à tous les facteurs influant sur l'inhibition et difficile à interpréter.

Etude du déplacement de la CMI :

L'étude du déplacement de la CMI sous l'effet d'une association se fait le plus souvent par une méthode dérivée de la technique des dilutions sériées, en milieu liquide habituellement, ou gélosé parfois.

Si l'on veut étudier une association d'antibiotiques il est logique de chercher à combiner complètement les deux gammes réalisées avec chaque antibiotique pris isolément de façon que chaque concentration d'un antibiotique se trouve combinée avec toutes les concentrations de l'autre. Ces dispositifs en carré ont été réalisés pour la première fois par KLEIN et KALTER en 1946 pour l'association pénicilline-sulfamide, puis par BIGGER en 1950.

Ils ont été largement utilisés depuis par de nombreux auteurs : DESPOIS et PINNERT (1950), CHABBERT (1953), BUNN (1953), RHODES (1953), KLEIN (1954), BOURSE (1955), VACCA (1956), VERWEY (1958), MILLER (1958), FURECZ (1958), OSWALD et WELCH (1958), MOUTON (1961), LORIAN (1962) qui y associe un colorant réducteurs.

Le point limite le plus souvent choisi est celui correspondant à l'inhibition complète de la croissance ; on peut remplacer la CMI discontinue par la lecture de la concentration inhibitrice partielle 50 % (CIP 50) déterminée dans chaque rangée et chaque colonne après la lecture photométrique de l'opacité de tous les tubes.

Le dispositif en carré permet d'étudier l'allure complète de la courbe du phénomène d'association que l'on exprime par un graphique instauré par DESPOIS et PINNERT : sur chaque coordonnée arithmétique on place la dose inhibitrice de chaque antibiotique en pourcentage (inhibition partielle ou totale) ; chaque point inhibiteur du carré est exprimé en pourcentage de la dose inhibitrice de chaque antibiotique.

Il y a addition si les points inhibiteurs se rangent sur la droite, joignant les deux points marqués 100 % des deux coordonnées. Dans ce cas, 50 % de la dose inhibitrice d'un antibiotique associée à 50 % de la dose inhibitrice de l'autre donne une inhibition et 25 % de l'un associé à 75 % de l'autre également.

L'indifférence et l'antagonisme se traduisent par des courbes convexes s'éloignant plus ou moins de la courbe d'addition.

La synergie se marque par une courbe concave plus ou moins proche des coordonnées.

KLEIN, en étudiant de façon mathématique l'allure du phénomène, a observé que certains rapports de concentration étaient plus favorables que d'autres.

Les techniques en carré ne conviennent pas aux conditions de travail du laboratoire clinique : le plus souvent on y utilise une technique simplifiée, qui consiste à établir, dans un premier temps, la CMI pour chaque antibiotique ; dans un deuxième temps, on associe les deux antibiotiques suivant des multiples ou des fractions de leur concentration inhibitrice. Si l'on obtient une inhibition pour l'association des CMI de chacun : indifférence ; si elle se produit pour l'association des deux 1/2 CMI : addition ; pour des fractions inférieures des CMI : synergie ; pour des multiples des CMI : antagonisme.

Cette technique a été utilisée par de nombreux auteurs : JOHNSON et MELENEY (1950),REID, JONES et BRYCE (1952), BLISS (1952), MIHYARA (1953), ORTONA et SORICE (1953), EISENBERG et LOUGHLIN (1953), MOUTON (1961) ...

Certains auteurs ne se sont pas basés sur la CMI pour établir les gammes de dilution, mais sur des doses fixes de chaque antibiotique ; ils risquent alors de passer à côté de l'effet intéressant. ENGLISH, Mc BRIDE, VAN HALSEMA et CARLOZZI (1956) ont ainsi étudié l'effet de l'association oléandomycine-tétracycline.

Les points inhibiteurs, et dans une certaine mesure, l'effet des associations, dépendent des conditions habituelles qui influent sur la bactériostase.

Les techniques de diffusion en gélose sont identiques à celles envisagées lors de l'étude des antibiotiques isolés.

La technique des disques :

Des disques contenant une association d'antibiotiques ont été proposés. On peut les utiliser dans les conditions classiques de l'antibiogramme. La présence d'une zone d'inhibition autour du disque de l'association, plus importante que celles observées autour des disques chargés avec chacun des constituants pris isolément permettrait d'affirmer la valeur de l'association.

HERMAN a proposé un dispositif combinant un grand disque "Cog Wheel" imprégné de polymyxine avec les disques classiques.

Mais, si l'on veut discuter de l'intérêt de la technique, il faut absolument dissocier le cas où on l'applique à une souche isolée de celui où on l'applique à un produit polymicrobien.

Sur une souche isolée, il est possible, en faisant varier la concentration des deux constituants au niveau de la source,d'observer des effets sur la zone d'inhibition. KNOWLDEN et BROOMFIELD (1954) ont ainsi pu étudier complètement l'effet de l'association polymyxine-néomycine sur B. bronchiseptica. SHERWOOD et O'BRIEN (1954) ont appliqué la technique à diverses associations avec succès.

Mais, si on utilise comme au laboratoire clinique, un disque chargé de doses fixes de chaque antibiotique, l'on ne peut espérer avoir une modification du diamètre de la zone d'inhibition avec l'association, que si le germe a un même diamètre de zone d'inhibition avec les deux antibiotiques ; or, ce cas est rarement réalisé. Aussi PEYRE et VELU (1952) et CHABBERT (1957) pensent que cette méthode est inutilisable sur une souche isolée.

Sur un produit polymicrobien ensemencé en nappe sur une boîte de Pétri ne permettant pas de discerner les différentes espèces, le disque chargé d'une association d'antibiotiques peut mettre en évidence l'élargissement du spectre d'activité procuré par l'association.

C'est à cette seconde indication que doit se limiter la technique, au laboratoire clinique, pour GUNNISON et JAWETZ (1953) et CHABBERT (1957).

La technique des bandes de papier :

Ici, l'antibiotique diffuse à partir d'une bande linéaire en déterminant dans la gélose un gradient logarithmique de concentrations décroissantes. Si l'on fait diffuser un autre antibiotique à partir d'une 2ème bande disposée à angle droit avec la première, on réalise dans un carré de gélose toutes les combinaisons possibles entre deux antibiotiques de façon encore plus complète que dans la technique en carré utilisant

des gammes en milieu liquide. En effet, la diffusion donne des gradients continus de concentrations totalement utilisées si le germe est ensemencé sur toute la surface ; et les courbes d'action bactériostatique vont s'inscrire directement sur la gélose.

Cette technique a été utilisée par de nombreux auteurs depuis 1952 (CHABBERT 1953, KNAPP et JACHERTS 1955 ...) avec quelques variantes.

BONIFAS en 1952 a préconisé la disposition des bandes en forme de croix entourée d'un carré.

WEIL et KOTSEVALOV (1956) disposent deux paires de bandes de papier sur chaque boîte.

DYE (1954) réalise un quadrillage formé de six bandes se coupant à angle droit en trois points chacune.

SELLA et MAZZEI (1954) proposent de placer les bandes, non à angle droit, mais suivant un angle aigü de 60°, ce qui a le double avantage de faire mieux voir les effets favorables et de pouvoir disposer sur une boîte un nombre plus importants d'antibiotiques.

On peut aussi réaliser des gradients arithmétiques en utilisant la technique proposée par SZYBALSKI en 1952 et reprise par BRAUDE (1954) et SCHERR (1958) et faire diffuser un autre antibiotique à angle droit comme STREITFELD et SASLAW (1954) ou même comme WEINBERG combiner plusieurs gradients arithmétiques.

Chaque antibiotique (fig. 1) donne une inhibition linéaire parallèle à la bande de papier. Le croisement de deux bandes à angle droit donne une inhibition en équerre et l'effet bactériostatique de l'association se traduit par des altérations de l'angle d'intersection des deux zones d'inhibition.

S'il y a indifférence, on doit obtenir un angle droit parfait ; ceci ne se trouve pas en pratique, mais permet de définir les autres effets.

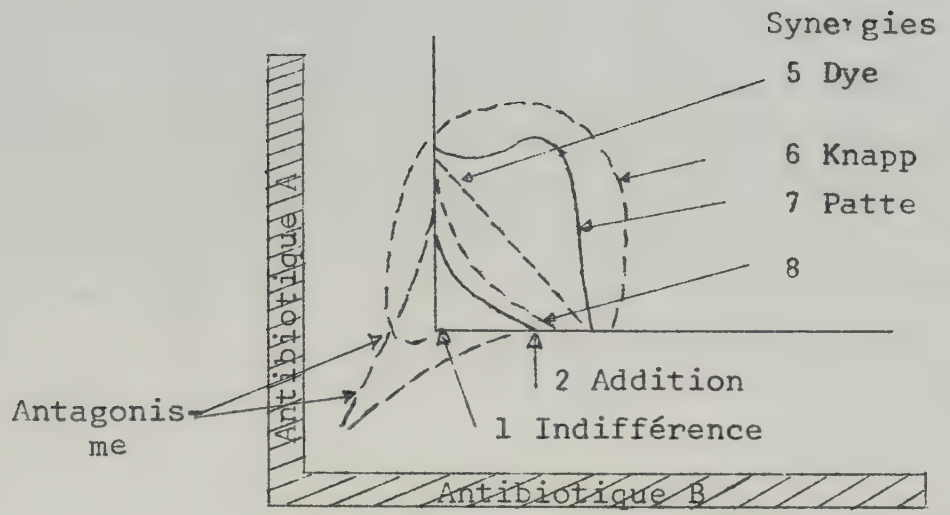


Fig. 1 : Formes des différentes courbes d'inhibition obtenues avec la technique des bandes de papier (d'après CHABBERT - Congrès de Biologie-Clinique de Bruxelles 1957)

Un effet défavorable se traduit par plusieurs images qui vont rapprocher la zone d'inhibition des coordonnées représentées par les bandes de papier. Ces images d'antagonisme peuvent être symétriques et réaliser une pointe dirigée vers le point de rencontre des bandes. Plus généralement, elles donnent une pointe dissymétrique ou une bosse.

L'antagonisme s'exerce principalement aux dépens d'un des deux produits. Il est rare en bactériostase, et souvent le fait de compétition de fixation ; CHABBERT et HERVE (1956) ont observé in vitro l'antagonisme érythromycine-spiramycine.

Les effets favorables sont représentés par des images plus complexes : l'addition par un arrondi de l'angle hyperbolique, la synergie par une altération de l'angle plus accusée. DYE a proposé, pour distinguer l'addition un arrangement, qui consiste à placer en carré deux bandes de chacun des antibiotiques, de façon que l'on puisse mesurer l'action de chaque antibiotique sur lui-même. Il considère que la synergie s'exprime par une ligne droite qui coupe net l'angle formé par l'intersection des deux zones d'inhibition.

Le point à retenir et sur lequel insiste KNAPP, est que la synergie donne une courbe qualitativement différente de l'addition. Elle n'est donc pas une augmentation d'effet de l'addition, mais un phénomène se traduisant par une image de nature différente, possible à distinguer en pratique.

On peut conclure des travaux de COOPER et WOODMAN (1946), VESTERDAL (1947), HUMPHREY et LIGHTBOWN (1952) que, si l'on veut la courbe de la pente de diffusion, il faut utiliser une gélose assez molle (1 %), en faible épaisseur (1 mm), faire prédiffuser l'antibiotique pendant plusieurs heures (16 h) avant l'ensemencement. Dans ces conditions, les effets sont beaucoup plus nets que dans les conditions habituelles.

BONIFAS a rapporté, dans le premier travail publié sur cette technique, que si deux antibiotiques étaient fortement inhibiteurs, on n'observait pas de phénomène net, mais, que si l'un était actif et l'autre inactif, ou peu actif, on mettait en évidence des synergies nettes.

WEIL et KOTSEVALOV ont obtenu des changements de nature des effets suivant les rapports des concentrations des deux antibiotiques : un effet synergique lorsque deux antibiotiques étaient inhibiteurs devient antagoniste lorsque l'un des deux antibiotiques n'est plus inhibiteur et réciproquement.

PATTE, CHABBERT et HIRSCH (1958) ont comparé l'action bactériostatique des associations d'antibiotiques obtenue avec la technique de dilution en milieu liquide et la méthode des bandes de papier ; ils ont généralement noté un parallélisme net entre les courbes obtenues en milieu liquide et en gélose.

L'ensemble des techniques proposées pour l'étude de la bactériostase, si l'on excepte celle utilisant des disques chargés d'antibiotiques, a été appliqué par de nombreux auteurs à l'étude des associations d'antibiotiques :

- en 1949, PRICE, PULASKI et BAKER,
- en 1950, JOHNSON et MELENEY,
- en 1951, ARMSTRONG et LARNER,
- en 1952, BLISS, REID, JONES et BRYCE,
- en 1953, HOBBY, LENERT, PIKULA, MOLOMUT,
- en 1954, MIHYARA, ORTONA, SORICE, SELLA et MAZZEI, OSKAM, STENDERUP,
- en 1956, CHABBERT, ENGLISH, WEIL et KOTSEVALOV,
- en 1961 : CHABBERT, MOUTON.

Les grandes différences existant entre les diverses études ne permettent pas de tirer des règles générales sur la valeur de telle ou telle association vis-à-vis d'une espèce microbienne. On ne peut que souligner le fait que, pour l'ensemble des auteurs, le pourcentage des effets favorables (addition, synergie) ou indifférents est très supérieur à celui des antagonistes.

Mais il faut encore s'entendre sur les définitions de ces mots (KLEIN 1954, GARRETT 1958, GALLEGO 1959). Pour ce dernier, l'addition est "l'action résultante d'une combinaison de deux produits, quand elle est la somme des actions individuelles des deux composants", l'équivalence est "l'action résultante d'une combinaison de deux produits quand elle est égale à l'action obtenue avec une quantité d'un des composants équivalente à la somme des quantités contenues dans le mélange"; ne sera synergique que ce qui est supérieur à l'addition et l'équivalence et antagoniste ce qui leur est inférieur.

Le nombre des synergies bactériostatiques vraies est très rare. Dans le cas le l'association oléandomycine-tétracycline GALLEGO, analysant les travaux de ENGLISH et Coll., FOULKE et ROMANSKY, CIMINO, et Coll., ROSS et WELCH ne trouve que 35,2 % d'addition et 16 % de synergie, les autres effets étant voisins de l'équivalence.

Dans l'ensemble, les effets sont additifs ou voisins de l'addition. MIHARA ne trouve que 0,8 % d'antagonisme, BLISS 7 %, MOLOMUT, MARTIN, REID 0 %. C'est le plus souvent la streptomycine et parfois la pénicilline qui donnent un antagonisme sur l'effet bactériostatique des antibiotiques à large spectre et ceux du groupe de l'auréomycine.

Etude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques :

Elle intéresse directement l'antibiothérapie des septicémies.

Techniques en milieu liquide :

JAWETZ et CHABBERT ont proposé chacun une technique d'étude de l'activité bactéricide des associations d'antibiotiques en milieu liquide.

Elles s'appuient sur les principes suivants : un nombre relativement élevé de bactéries sont soumises à l'action d'un petit nombre de concentrations d'antibiotiques isolés, associés, prises dans la zone des concentrations humorales. Après un contact de 24 h en général, on recherche par une technique simplifiée le nombre de germes survivants.

JAWETZ opère en trois temps. Le premier jour, la souche est soumise à deux types de concentrations humorales des antibiotiques isolés, l'une faible, facilement obtenue chez l'homme avec des doses moyennes, l'autre forte obtenue avec des doses plus importantes. Le deuxième jour on note l'opacité des tubes qui n'ont pas montré d'inhibition et l'on combine 2 par 2 une seule concentration inhibitrice de chaque antibiotique. Le troisième jour on repique une anse des tubes inhibés sur un secteur d'une plaque de gélose. Le quatrième jour on note de nouveau les opacités et le nombre de colonies obtenues et on apprécie l'association la plus active.

CHABBERT (1953) propose une technique dérivée de la précédente, mais comportant un certain nombre de simplifications.

Les solutions d'antibiotiques à la concentration désirée sont obtenues à l'aide de disques imprégnés au préalable et séchés qui libèrent l'antibiotique lorsqu'on les immerge dans 2 ml de milieu (CHABBERT 1955). Des disques forts et faibles pouvant être coupés en 2 ou 4 morceaux ou doublés, permettent de réaliser plusieurs concentrations.

Ainsi, pour les cinq antibiotiques classiques :

	P	S	C	T
disque f	IU/ml	10 mcg/ml	15 mcg/ml	5 mcg/ml
disque F	IOU/ml	50 mcg/ml	50 mcg/ml	50 mcg/ml

	E
disque f	3 mcg/ml
disque F	50 mcg/ml

Les résultats obtenus avec les cyclines sont en général assez voisins : l'oxytétracycline ou la tétracycline sont préférées pour la préparation des disques en raison de leur grande stabilité.

Le schéma triangulaire consiste à utiliser une seule concentration par antibiotique en employant des disques forts ou faibles suivant le traitement envisagé et la sensibilité du germe préalablement testé.

P	P + S	P + C	P + T	P + E
	S	S + C	S + T	S + E
		C	C + T	C + E
			T	T + E
				E

Le schéma carré utilise des concentrations multiples au moyen des disques doubles ou coupés. Il permet d'étudier avec

plus de précision l'effet d'une association dans toute l'étendue des concentrations humorales. On l'emploie également d'emblée lorsque deux ou trois associations risquent d'être intéressantes.

2P + 2S	1P + 2S	1/2P + 2S	1/4P + 2S	2S
2P + 1S	1P + 1S	1/2P + 1S	1/4P + 1S	1S
2P + 1/2S	1P + 1/2S	1/2P + 1/2S	1/4P + 1/2S	1/2S
2P + 1/4S	1P + 1/4S	1/2P + 1/4S	1/4P + 1/4S	1/4S
2P	1P	1/2P	1/4P	

Les tubes sont remplis de 2 ml de bouillon ensemencé avec 106 germes/ml. Le milieu ensemencé est dilué du 1/10 au 1/10.000 et chaque dilution est ensemencée en stries sur une plaque de gélose.

Après 6 h de contact à 37° entre les germes et l'antibiotique, on prélève une anse dans chaque tube et on fait une strie de 5 cm de long sur une plaque de gélose.

Après culture, chaque strie où s'est effectuée la croissance des survivants aux antibiotiques isolés ou associés est comparée au point de vue de la densité des colonies à la strie correspondante de l'inoculum. On note les cas où il y a synergie c'est-à-dire où le nombre de survivants obtenu avec l'association est inférieur à celui obtenu avec l'antibiotique isolé le plus actif :

	PIO	SIO	C5	T5
PIO	1 %	0,01 % (synergie)	10 %	10 %
SIO		NBS	100 %	100 %
C5			100 %	10 %
T5				10 %

Nombre de survivants exprimé en % (d'après CHABBERT congrès de biologie de Bruxelles 1957).

ELLIOTT et HALL (1956), PINNERT-SINDICO (1956) et JADIN (1959) ont utilisé la méthode de CHABBERT pour l'étude des

synergies. La technique vise, en effet, principalement à déterminer les synergies nettes lorsqu'elles existent. Par contre, les différences faibles d'activité sont peu importantes et la traduction clinique des antagonismes est douteuse.

Techniquesen milieu solide :

L'appréciation de la densité des survivants sur gélose se fait par les techniques des répliques sur velours de ELEK ou du transfert sur cellophane de CHABBERT.

Dans la technique des bandes de papier imprégnées d'antibiotiques, utilisées pour l'étude de l'action bactériostatique des associations, il existe dans les zones d'inhibition des germes survivants à l'action bactéricide de l'antibiotique. Ces survivants sont capables de croître si l'on peut éliminer l'antibiotique ou mieux les transporter dans leur situation exacte, sur une nouvelle gélose sans antibiotique. Il est alors possible d'avoir une évaluation exacte de l'action bactéricide de l'association d'antibiotiques.

La technique des répliques sur velours q été proposée par ELEK, HILSON et JEWELL en 1953 et 1954 et appliquée à l'étude des associations sur l'entérocoque par PILKINGTON, sur le staphylocoque et les salmonelles par MANTEN (1956).

Les antibiotiques peuvent être disposés soit sous forme de bandes de papier disposées à angle droit, soit sous forme de disques : les germes sont ensemencés en milieu solide en boîte de Pétri, puis les disques imprégnés d'un seul antibiotique sont placés isolément sur la moitié de la surface de la boîte, afin d'avoir la sensibilité isolée à chacun des constituants ; sur l'autre moitié, les disques sont, d'une part superposés pour rechercher un antagonisme éventuel, et d'autre part, placés à faible distance l'un de l'autre de façon à ce

que leurs cercles d'inhibition se superposent partiellement pour mettre en évidence une synergie éventuelle. Enfin, un antibiotique peut être incorporé à la gélose et le deuxième diffusé à partir d'un disque. La technique des disques superposés est moins satisfaisante que les deux autres.

Les concentrations des solutions d'antibiotiques servant à imprégner les bandes sont assez élevées pour PILKINGTON : P : 50.000U/ml, S : 10.000mcg/ml, C : 20.000U/ml. MANTEN a utilisé des doses plus faibles : P : 5UO par disque, S : IOU et C : 20U.

L'ensemencement se fait par flottage d'une culture jeune de la souche à étudier.

Après 24 h se fait la réplique des boîtes initiales avec un tampon de velours sur une nouvelle plaque de gélose ne contenant pas d'antibiotique. On obtient alors la croissance des survivants dans les zones d'inhibition et à l'endroit où les deux antibiotiques ont interféré , on peut voir une série dé phénomènes classés comme indifférence, synergie, ou antagonisme (fig. 2 et 3).

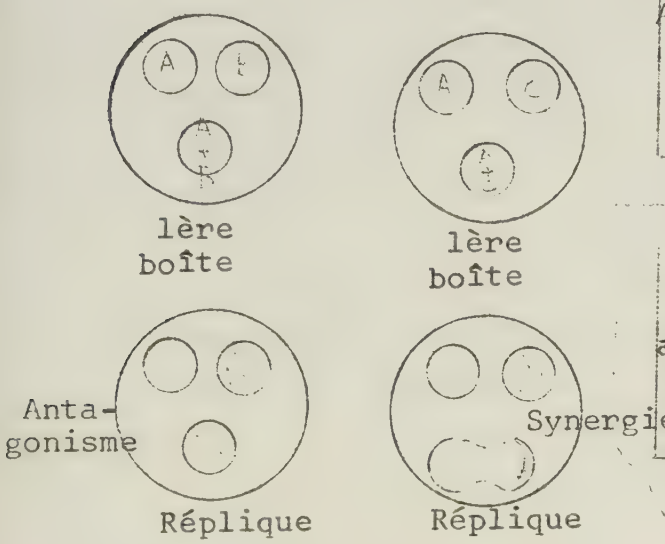


Fig. 2 : D'après ELEK,HILSON et JEWELL BMJ 1953 - Réplique sur velours avec la technique des disques.

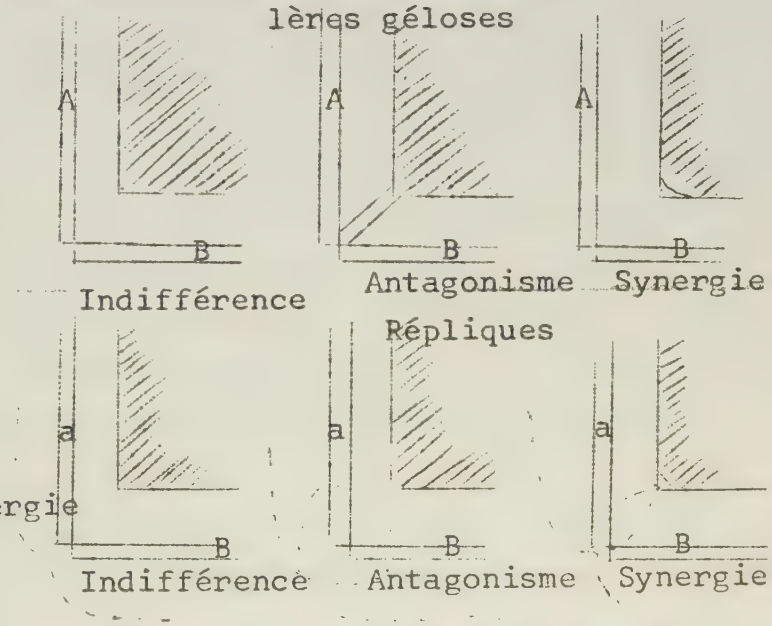


Fig. 3 : d'après ELEK et HILSON.J.Clin Path. 1954 - Réplique sur velours avec la technique des bandes da papier.

La technique des transferts sur cellophane a été utilisée pour la mise en évidence des antagonismes microbiens par CHABBERT en 1957.

Un tambour de cellophane est placé dans une boîte de Pétri, la cellophane reposant sur une feuille de papier filtre imprégnée d'eau et stérilisé à l'autoclave. Il peut être employé tant qu'il reste une certaine humidité dans la boîte.

Les bandes de papier buvard sont imprégnées avec les concentrations suivantes et séchées :

P : 50UO/ml	S : 100 mcg/ml	C : 1.000mcg/ml
T :100mcg/ml	E : 200 mcg/ml	N : 100mcg/ml

Elles sont posées à angle droit sur une boîte de gélose et on laisse diffuser les antibiotiques 24 h à 37°. Cette prédiffusion augmente la visibilité des phénomènes.

On retire alors les bandes de buvard de la boîte ; on ensemence par flottage l'intérieur du tambour de cellophane avec 1 ml d'une dilution d'une culture de 24 h variant entre 1/10 et 1/100. On enlève soigneusement l'excès de liquide et l'on pose le tambour sur la gélose. La boîte est séchée à 37°, ouverte, puis renversée dans l'étuve sur une plaque métallique perforée. Après 6 ou 18 h on enlève le tambour et on le repose sur une boîte de Pétri contenant 30 ml d'un milieu gélosé convenant le mieux à la croissance du germe étudié. Au bout de 24 h on observe à l'intérieur de la zone d'inhibition en équerre produite par les bandes d'antibiotiques la croissance éventuelle des survivants. Les images observées sont du type de celles obtenues sur velours.

Tous les antibiotiques usuels passent à travers la cellophane, qui ne transporte pas d'antibiotique aux taux préconisés ici.

Les germes, mêmes mobiles, cultivent bien sur elle.

Enfin, la densité des survivants obtenue avec cette technique est à peu près 100 fois supérieure à celle obtenue avec la technique sur velours.

La disposition en croix, mise au point par CLUZEL et Coll. est une variante de la technique des transferts sur cellophane (1960).

Les modifications apportées permettent l'étude de plusieurs associations en un seul transfert.

Des bandes de papier contenant les antibiotiques sont posées selon deux axes perpendiculaires sur une gélose en boîte de Pétri. Au centre de celle-ci, dans le milieu encore stérile, on place une croix de laiton également stérile. Ce dispositif a pour but d'éviter une diffusion anarchique au centre de la boîte des quatre antibiotiques les uns vers les autres et de permettre seulement leur diffusion dans la gélose, réalisant ainsi une association de deux antibiotiques pour chaque quart de la boîte. On laisse les antibiotiques 24 h à 37°.

L'ensemencement, la pose du tambour, le transfert et la lecture des images se font comme dans la technique de CHABBERT.

CLUZEL a étudié, avec sa technique, les associations binaires entre E, Sp, Cb, et Ol et a démontré la synergie érythromycine-oléandomycine vis-à-vis des staphylocoques pathogènes sensibles aux deux antibiotiques.

- Parallélisme entre les techniques de diffusion en gélose et les techniques de numération des survivants après contact en milieu liquide :

CHABBERT et Coll. (1958) ont comparé les quatre techniques précédemment décrites.

Pour les techniques de détermination du pouvoir bactéricide en milieu liquide, ils ont employé :

- un schéma triangulaire utilisant une seule concentration par antibiotique,
- un schéma carré 3 x 3 étudiant l'action isolée et associée de trois concentrations par antibiotique. Les concentrations choisies sont les suivantes :

P	10	I	0,25UO/ml
S	50	10	2,5mcg/ml
C	50	15	3,75mcg/ml
T	12,5	5	1,25mcg/ml
E	12,5	3	0,75mcg/ml
N	20	10	5mcg/ml
Bac	5	1	0,5mcg/ml

L'inoculum est d'environ 10^6 germes par ml. L'appréciation du pourcentage des survivants se fait après 18 h de contact à 37° par la technique simplifiée.

Pour la technique de dilution en gélose, ils ont utilisé :

- la technique des répliques sur velours selon la méthode d'ELEK, mais l'inoculum est constitué d'une dilution au 1/10 d'une culture de 24 h pour les staphylocoques et les entérobactéries et non diluée pour les streptocoques D. La charge des bandes de papier est la même que celle utilisée pour la technique des transferts et, ils ont comparé l'effet obtenu avec et sans prédiffusion à partir de ces bandes pendant 24 h,
- la technique des transferts sur cellophane.

208 associations ont été étudiées :

- staphylocoques : 3 souches sensibles à la pénicilline et 2 souches productrices de pénicillinase ont été étudiées avec toutes les combinaisons de P, S, C, T, E, N, Bac ; 8 résistantes à divers antibiotiques ont été testées vis-à-vis de 2

ou 3 associations seulement ;

- streptocoques D : 6 souches isolées d'endocardites ont été mises en présence des associations réalisées entre P, S, C, T, E ;
- entérobactéries : 8 colibacilles ont été testés vis-à-vis de trois associations à base de S, C et T;
- pseudomonas aeruginosa : les effets de l'association néomycine-polymyxine ont été étudiés sur 6 souches.

Les résultats montrent de fortes différences de comportement d'une souche à l'autre, tant dans l'action bactéricide des antibiotiques que dans l'effet des associations. La nécessité d'étudier une souche au laboratoire peut donc être solidement établie sur des raisons bactériologiques.

Dans un certain nombre de cas on obtient un effet illisible ou peu lisible.

Une raison technique (absence de culture ou contamination) peut en être rsponsable ; le fait est rare en expérimentation de laboratoire, mais peut se rencontrer au laboratoire clinique.

Les caractères de croissance d'une souche rendent parfois la lecture du test difficile. Les méthodes de dilution en milieu liquide, qui se rapprochent plus des techniques usuelles de la bactériologie que les techniques de diffusion en gélose, permettent alors d'obtenir un meilleur résultat.

Mais, le plus souvent, le résultat est illisible parce que les antibiotiques ne laissent pas suffisamment de survivants pour que l'on puisse apprécier l'action de l'association. Plus une méthode permet de mettre en évidence un faible pourcentage de survivants et plus elle permet de conclure lorsque l'on a affaire à deux antibiotiques fortement bactéricides.

La technique des transferts montre ainsi une nette supériorité sur la technique des répliques sur velours et sur les tests en milieu liquide.

Enfin, beaucoup d'auteurs ont insisté sur le fait que l'action d'une association peut se modifier avec les concentrations et le temps : les techniques de diffusion qui font voir les phénomènes sous un aspect continu sont donc très supérieures dans ce domaine.

CHABBERT a observé la concordance entre les méthodes utilisées. Son étude a porté surtout sur les effets principaux et a négligé les effets secondaires qui ont, cependant, une certaine importance.

L'accord entre les effets principaux des quatre techniques s'est traduit par :

- dans 31 % des cas : un effet net retrouvé avec les 4 techniques ; il est donc possible de répondre avec une seule d'entre elles ;
- dans 8,4 % des cas : une discordance (synergie avec une méthode et antagonisme avec une autre), ces discordances proviennent souvent du fait qu'un effet secondaire a pris la place, dans une technique, de l'effet principal ;
- le pourcentage restant comporte les cas où un effet du type synergique ou antagoniste a pu être interprété pour une partie seulement des techniques et où une ou plusieurs autres n'ont donné qu'un effet indifférent ou une réponse illisible. Dans plus de la moitié des cas une seule technique est insuffisante pour obtenir un résultat et il faut en employer plusieurs.

L'accord entre les techniques en milieu liquide et les techniques de diffusion en gélose a été étudié en comparant l'accord obtenu entre la technique en carré 3 x 3 et au moins une des deux techniques de diffusion. L'accord complet donne un pourcen-

tage de 60 très supérieur à celui obtenu lorsque l'on considère l'ensemble des 4 techniques et les divergences nettes sont exceptionnelles. Dans les cas de discordance, les méthodes de diffusion font plus souvent apparaître un phénomène interprétable que les méthodes en milieu liquide ; mais les conditions n'y sont pas précisées avec exactitude.

L'accord entre les techniques de numération des survivants en milieu liquide est très intéressant sur le plan pratique. En effet, pour une association donnée, la technique en carré 3 x 3 comporte 15 tubes et la technique n'utilisant qu'une concentration seulement 3. Il est donc très important de savoir, si l'accord pratique entre les deux est suffisant pour légitimer l'usage de la dernière méthode qui demande cinq fois moins de travail. Dans les 2/3 des cas il y a accord entre les conclusions et il n'y a discordance vraie que dans 5,8 % des cas. Donc le schéma triangulaire peut être utilisé.

L'accord entre les méthodes de diffusion en gélose paraît évident. Si l'on opère dans des conditions identiques de milieu, d'inoculat, de bandes de papier (charges) et de diffusion de l'antibiotique, il ne saurait y avoir de divergences réelles entre les deux techniques. Mais les différences de densité des germes survivants peuvent entraîner des divergences d'interprétation du phénomène principal.

- <u>Définition des effets bactéricides des associations d'antibiotiques</u> :

Les courbes de diminution des germes vivants en fonction du temps, pour chaque concentration bactéricide, décrivent un éventail qui est l'homologue sur le plan bactéricide de l'éventail des courbes de croissance bactériostatiques. On peut donc s'attendre à une définition des effets favorables et défavorables du même ordre.

JAWETZ, dans une série de travaux de 1950 à 1953 en a donné les définitions suivantes (fig. 4). La synergie est la capacité pour deux substances d'augmenter de façon marquée le degré de leur action bactéricide ou la vitesse d'infections cliniques ou expérimentales au-delà de ce qui peut être obtenu par un simple effet additif de ces deux agents.

L'antagonisme est un effet inférieur à celui de l'antibiotique le plus actif ; on obtient le plus souvent l'effet de l'antibiotique le moins actif ou un effet intermédiaire.

L'addition est la scmmation arithmétique des effets médicamenteux. On obtient avec l'association d'une dose de deux antibiotiques un effet égal à celui obtenu en doublant la dose de l'un des deux (BLISS, TODDWARTH et LONG 1952).

Pour GARROD (1953) : "un effet additif est la somme de deux produits par la même dose de chaque antibiotique séparément ; un effet synergique est quelque chose de plus ; un effet antagoniste quelque chose de moins".

Il ne semble pas cependant qu'en matière de bactéricidie, il soit possible de séparer l'addition de la synergie avec la même rigueur que pour la bactériostase ; car les effets ne sont pas rigoureusement proportionnels aux concentrations et le double d'une concentration donne un effet très variable. Aussi, la notion d'addition semble avoir un peu disparue des phénomènes de bactéricidie et l'ensemble des effets d'une association donnant un effet supérieur ou plus actif des deux constituants est appelé synergie, même si l'effet final est un effet bactéricide peu important.

- Classification des antibiotiques selon JAWETZ :

JAWETZ a classé les antibiotiques en deux groupes d'après leur action bactériostatique ou bactéricide et leur comportement vis-à-vis des germes lorsqu'ils sont associés.

Groupe I : P, S, Bac, Néo,

Groupe II : A, C, T.

Les sulfamides semblent appartenir au groupe II, ainsi que la plupart des nouveaux antibiotiques.

Les membres du groupe I sont fréquemment synergiques entre eux, parfois indifférents, jamais antagonistes.

Les membres du groupe II ne sont ni synergiques , ni antagonistes entre eux, mais leur association détermine souvent un effet additif qui, sans doute, pourrait être obtenu par une augmentation de dose de l'un de ces produits isolément.

Quand un antibiotique du groupe I est associé à un antibiotique du groupe II, l'effet produit est fonction du germe sur lequel le mélange est essayé : quand ce dernier est très sensible à l'antibiotique I il y a souvent antagonisme lorsque l'on ajoute de petites quantités de l'antibiotique II. L'antagonisme exercé par l'antibiotique II sur l'antibiotique I peut, dans certains cas, être réciproque. Avec des germes modérément ou hautement résistants à l'antibiotique du groupe I, il y a parfois synergie en ajoutant l'antibiotique du groupe II, mais cette action est habituellement moins marquée que celle obtenue entre les produits du groupe I.

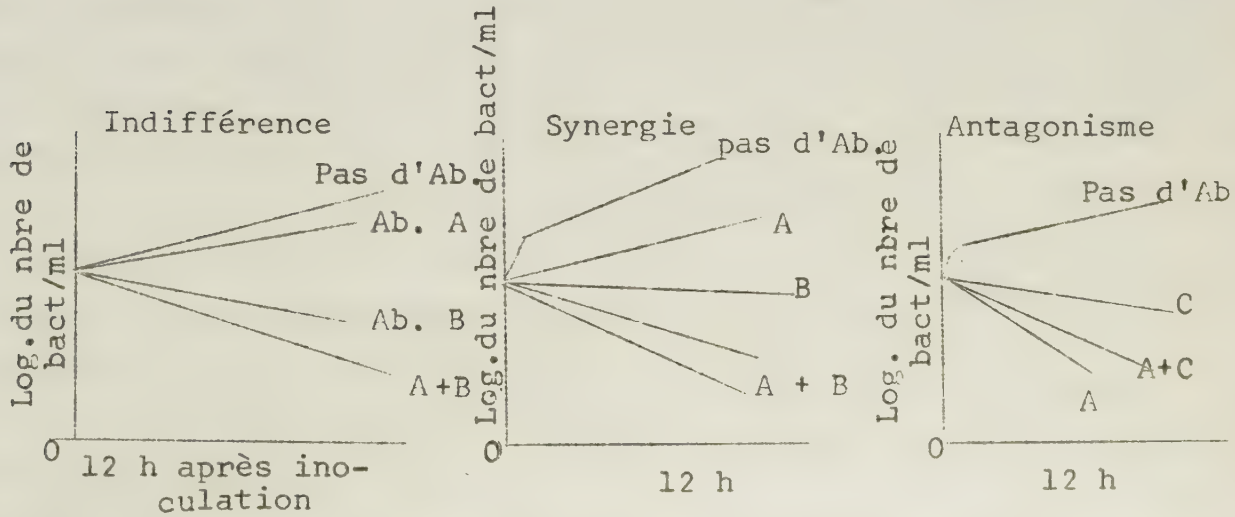


Fig. 4 : Effets des associations d'antibiotiques (d'après JAWETZ. Med. et Hyg. Genève 1953).

- Facteurs influant sur l'effet bactéricide des associations :

Les facteurs habituels de concentration, de temps d'observation et d'inoculum influent sur l'effet des associations.

JAWETZ, dans un de ses premiers travaux pense, que si une combinaison donnée d'antibiotiques est synergique contre une certaine bactérie, le phénomène est démontrable sur une échelle importante de concentrations. En aucun cas, une synergie peut se changer en antagonisme et vice-versa par un changement de concentration ; mais, par la suite, sur de larges éventails de doses, il voit des effets additifs se changer en antagonistes.

L'importance des concentrations avait frappé les premiers auteurs tels HOBBY, BLISS, DAWSON. Mais les techniques en milieu liquide obligeaient à étudier le phénomène de façon discontinue et il n'était pas possible de se faire une idée d'ensemble de la question. Avec les méthodes de diffusion en gélose on peut observer des effets très complexes suivant les concentrations, bien qu'il soit difficile de les apprécier quantitativement. Ces méthodes permettent de voir qu'il existe un effet général observable sur un gradient important de concentrations, mais que, au voisinage des concentrations inhibitrices, il se produit des effets particulièrers souvent inverses.

JAWETZ a étudié l'évolution des survivants pendant 28 jours ; au-delà de 48 h il a vu se produire des croissances secondaires et une synergie se transformer en antagonisme. Cette étude a été reprise par WARLUZEL (1954), qui a fait porter l'observation sur des délais de 6 h à 5 jours.

D'emblée deux causes de croissance secondaire sont évidentes : d'une part la destruction des antibiotiques laisse croître des survivants, d'autre part des croissances secondaires apparaissent dues à une résistance vraie pour la streptomycine par exemple ou à la production de pénicillinase pour la pénicilline. Ces effets ressortent nettement des courbes publiées par

DEBRE et Coll. sur le staphylocoque (1954).

Si on élimine ces phénomènes on s'aperçoit qu'il existe des effets bactéricides et des synergies tardives au bout de deux à cinq jours à côté d'action plus rapide souvent de moins de 6 h. Des associations lentement bactéricides peuvent être très efficaces en clinique, mais les associations douées d'une grande vitesse d'action bactéricide leur sont supérieures.

Pour beaucoup d'antibiotiques la vitesse d'action bactéricide reste en général constante pour des inoculats se situant entre 10^3 et 10^7 germes par ml, qui semblent avoir été utilisés par la majorité des auteurs.

ETUDE IN VITRO DE L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES SUR DES MICROCOLONIES BACTERIENNES.

On a généralement observé l'action des antibiotiques sur des germes disposés dans un milieu liquide, alors que, dans les endocardites et les staphylococcies il s'agit de microcolonies.

Entre 1950 et 1964 quelques auteurs se sont intéressés au problème de la pénétration des antibiotiques dans les microcolonies réalisées in vitro au moyen de disques d'agar ou de fibrine. Leur conclusion jusqu'à présent a toujours été en faveur d'une mauvaise concentration des antibiotiques au contact des microcolonies, responsable des échecs observés en clinique. Mais les premiers résultats de travaux en cours au laboratoire d'antibiothérapie de l' Hôpital Pasteur à Paris semblent être en désaccord avec cette hypothèse.

NATHANSON et LIEBOLD en 1950 ont tenté de déterminer l'influence de la fibrine sur l'activité antibactérienne de P, S, SD, et ST en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition donnée au bout de 24 h par ces produits sur des cultures de Bacillus

subtilis en boîte d'agar et en boîte de fibrine. Ils ont noté l'impossibilité pour les sulfamides de pénétrer la fibrine qui d'autre part les inactive.

HUNTER (1952) a étudié l'action de la pénicilline sur des entérocoques et des streptocoques alpha sensibles et placés à l'intérieur d'un caillot. Il a observé une diminution considérable de l'action de la pénicilline sur les germes du caillot comparé à l'action sur les germes en bouillon.

DARNELL en 1955 a incorporé des cultures de streptocoques A vieilles de 4 h au centre de disques d'agar et implanté ces derniers dans la cavité péritonéale du lapin. Les germes entrent immédiatement en phase logarithmique de croissance et continuent à se multiplier à un taux maximum pendant 8 h ; puis ils se maintiennent en plateau pendant 5 jours. De larges doses de pénicilline administrées avant ou pendant les cinq premières heures d'implantation des disques tuent rapidement les germes, mais données 12 h ou plus après l'implantation, elles n'obtiennent pas la stérilisation des disques. Bien que les injections soient répétées et que le nombre de germes diminue, il persiste quelques survivants.

En 1960, HAMBURGER et CARLETON ont étudié l'action de la pénicilline et de la tétracycline sur des souches de streptocoques, de staphylocoques et de pneumocoques en bouillon et inclus dans un caillot. Ces deux antibiotiques ont été choisis en raison de leur facilité d'élimination des subcultures.

Les points particulièrement envisagés ont été :

- la stérilisation complète de la culture en bouillon et dans le caillot,
- la relation existant entre la densité bactérienne et la concentration d'antibiotique nécessaire pour stériliser bouillon et caillot,

- la relation entre la concentration d'antibiotique et le taux

- l'effet du transfert de caillots ensemencés, après plusieurs jours d'incubation dans un milieu libre d'antibiotique , sur un milieu contenant pénicilline et tétracycline,
- la pénétration des antibiotiques du milieu environnant dans le caillot.

Les résultats observés ont été les suivants :

Avec les streptocoques :

- il faut deux à trois fois plus de temps pour tuer un streptocoque viridans en caillot qu'en bouillon,
- une dose de pénicilline cent fois supérieure à la dose habituelle ne conduit pas à éliminer davantage de germes. Cependant, l'action de la pénicilline est plus rapide en bouillon et dans le caillot si l'inoculum est divisé par 1.000.

Avec les staphylocoques :

- un large inoculum de staphylocoques dorés pénicillinosensibles en bouillon diminue sous l'influence de faibles ou de fortes doses de pénicilline, mais au bout de 5 à 9 jours il reste des survivants qui sont éliminés à la même vitesse par de faibles ou de fortes doses de pénicilline,
- le même inoculum dans le caillot diminue plus lentement sous l'influence de la pénicilline jusqu'au 9ème jour indépendemment des doses puis plus rapidement sous l'influence de fortes doses de pénicilline,
- des caillots ensemencés avec le staphylocoque doré et incubés en bouillon sont divisés au bout de 4 jours :une moitié est cultivée quantitativement, l'autre moitié est transférée en bouillon contenant de la pénicilline à la dose de

0,5 mcg et 50 mcg/ml. Au bout d'une semaine, les staphylocoques en bouillon dépourvu de pénicilline se sont multipliés et sont dix à cent fois plus nombreux. Les staphylocoques en bouillon contenant 0,5 mcg/ml de pénicilline sont dix mille fois moins nombreux et ceux mis en présence de 50 mcg/ml sont 10^5 fois moins nombreux,

- les mêmes caillots sont incubés en bouillon contenant 0,5 mcg/ml de pénicilline. Au bout de 4 jours, alors que les germes sont cent fois moins nombreux, les caillots sont divisés et réensemencés : d'une part en milieu sans pénicilline et les germes résistants se multiplient, d'autre part en milieu contenant de la pénicilline et on observe la stérilité totale ou presque du milieu.

Les pneumocoques sont rapidement tués par 0,5 et 50 mcg/ml de pénicilline alors que spontanément ils survivent treize jours en bouillon.

La tétracycline est plus active sur le staphylocoque en bouillon qu'en caillot (où la CMI se trouve x par 10). Dans les deux milieux des doses élevées de tétracycline et un inoculum faible entraînent un meilleur effet bactéricide.

HAMBURGER a repris le problème en 1962 avec WALKER en étudiant l'effet de la dose de tétracycline sur la stérilisation de l'endocardite staphylococcique du chien.

Dix chiens ont reçu des doses allant de 107 à 152 mg/kg/j :

- plusieurs traités pendant 4 à 6 semaines ont guéri cliniquement, bactériologiquement et histologiquement,
- trois guéris cliniquement au bout de 28 jours avaient à l'autopsie des staphylocoques dans leurs valvules,
- les autres sont morts avec des staphylocoques résistants à la tétracycline.

Six chiens ont reçu 35 à 66 mg/kg/j de tétracycline :

- un est mort au bout de 4 jours,
- les cinq autres après une durée moyenne de 23 jours, avec des staphylocoques résistant à la tétracycline.

CHABBERT, SUREAU, MARTIN et VIAL ont exposé les résultats d'expérimentation analogue au Congrès mondial de cardiologie de Mexico en 1962.

Des disques d'agar contenant des colonies de streptocoques de la grandeur de celles observées en clinique, sont inclus dans lé péritoine d'une souris. L'action bactéricide de la pénicilline, de la ristocétine et de l'association pénicilline-streptomycine est envisagée.

Par comparaison avec l'action bactéricide de ces mêmes antibiotiques in vitro, l'inclusion des streptocoques dans la gélose allonge le temps d'action de la pénicilline, de l'association pénicilline-streptomycine, mais ne modifie pas celui de la ristocétine ; les deux premiers n'agissent plus qu'au bout de 5 et 3 jours au lieu de quelques heures.

In vitro et in vivo la pénicilline pénètre très rapidement le disque d'agar et s'y maintient à un taux supérieur au taux sanguin ; avec la ristocétine on observe l'effet inverse.

In vivo, après traitement, l'association pénicilline-streptomycine agit faiblement sur les germes persistants dans le disque, alors que la ristocétine voit son action légèrement augmentée. Il pourrait donc exister des antibiotiques spécialement actifs sur les survivants.

VALEUR DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES :

JAWETZ en 1952, puis FINLAND en 1956, se sont élevés contre l'apparition de certaines combinaisons d'antibiotiques à dose fixe.

JAWETZ y voit quatre inconvénients :

- la tendance à méconnaître le diagnostic étiologique,
- l'usage immodéré des associations, là où un seul antibiotique serait actif d'où une intolérance de l'individu,
- l'emploi de doses fixes alors que la synergie se produit pour des doses variables,
- l'absurdité existant dans la relation des doses des deux antibiotiques (exemple d'une association comportant 400.000U de pénicilline et 1 g de streptomycine).

A l'opposé WELSCH, dans le discours d'ouverture du Congrès annuel des antibiotiques 1956-57, s'est félicité de l'apparition dans le commerce, de ces mêmes associations.

En dehors du cas non diagnostiqué justement dénoncé par GARROD, les raisons qui conduisent à utiliser une association d'antibiotiques ont été analysées par de nombreux auteurs : SPICER (1950), WEL (1951), FOGH (1952), GARROD (1952), MARTIN (1953), DOWLING (1953 - 1957), JAWETZ (1953-1954), SUREAU (1955), FINLAND (1956), WIESMAN (1957), PRYLES (1958), LACEY (1960)...

Elles sont au nombre de quatre :

- la diminution de la toxicité par diminution des doses de chaque antibiotique ; en fait, dans une association, les antibiotiques doivent être donnés à la même dose que lorsqu'ils sont prescrits isolément,
- l'action simultanée de deux antibiotiques sur plusieurs germes de sensibilité différente, en cas d'infections polymicrobiennes,
- et surtout :
- la disparition ou du moins la limitation de la résistance,
- la recherche d'une synergie d'action.

- Prévention de la résistance par l'emploi des associations d'antibiotiques :

Le taux d'apparition des mutants résistants aux antibiotiques est une caractéristique importante d'une culture, et il serait intéressant de pouvoir étudier l'effet des associations sur ce point. Malheureusement, les techniques de passages répétés sont incompatibles avec les conditions de travail du laboratoire clinique et la dispersion des résultats rend difficile leur interprétation.

KLEIN et KIMMELMAN, en 1947, ont montré que :

- l'association synergique pénicilline-streptomycine, agissant sur une souche de staphylocoque doré sensible à la pénicilline, entraîne la formation d'autant de résistants que la streptomycine seule,
- l'association streptomycine-sulfadiazine, une diminution du nombre des résistants,
- avec l'association triple P + S + SD, ils ont toujours observé une légère diminution du nombre de germes résistants à la streptomycine, parfois à la pénicilline et à la sulfadiazine. Pour que cette action soit observée, il faut que les doses d'antibiotiques utilisées inhibent complètement la croissance du staphylocoque.

LAMENSANS a obtenu les mêmes résultats avec l'association pénicilline-streptomycine sur le staphylocoque doré, souche Londres.

FINLAND (1953) a déclaré que pour qu'une association empêche l'apparition de résistants aux antibiotiques, il fallait que le germe soit sensible aux deux antibiotiques. S'il est résistant à un antibiotique la présence inutile de ce dernier n'empêchera pas l'apparition de résistants vis-à-vis de l'autre.

Avec PURCELL, il a étudié l'action des associations pénicilline-érythromycine et streptomycine-érythromycine sur 7 souches de staphylocoques dorés et trouvé après 20 subcultures successives :

- une résistance à la pénicilline inchangée,
- une légère augmentation de la résistance à l'érythromycine et à l'association pénicilline-érythromycine.

ENGLISH (1956) a trouvé que l'association tétracycline oléandomycine prévenait l'apparition des résistants, alors que HASENCLEVER (cité par ROSEN) n'a constaté avec la même association qu'un retard minime à l'appation des résistants.

JAWETZ (1957) a noté l'apparition rapide de germes résistants à la novobiodine ; l'association à un autre antibiotique ne fait que retarder l'apparition de la résistance.

WEINSTEIN (1958) a observé avec l'association d'un sulfamide à un antibiotique bactéricide la prévention de la résistance, alors que l'association d'un sulfamide à un antibiotique bactériostatique est sans action sur l'apparition des résistants.

M. BARBER a réalisé en 1958 une expérience hospitalière portant sur l'apparition de staphylocoques résistants au chloramphénicol, à l'érythromycine et à la novobiocine.

La conduite de l'expérience s'est faite de la manière suivante :

- abandon presque total de l'emploi de la pénicilline,
- emploi de deux antibiotiques associés : si possible avec le chloramphénicol toujours avec l'érythromycine et la novobiocine,
- durée de l'expérience : 6 mois avant l'introduction des règles précédentes et 6 mois pendant leur mise en application.

Au total 982 souches ont été réunies :

- 284 malades traités par le C,
- 275 par l'érythromycine,
- 170 par la novobiocine,
- 108 par l'association E + N,
- 69 par l'association E + C.

M. BARBER a noté :

- une augmentation de la résistance à la pénicilline qui passe de 60 à 80 %,
- une diminution de la résistance à la tétracycline qui tombe de 55 à 75 %,
- le pourcentage des germes résistants à C, E et N a été bas tout au long de l'année,
- une résistance croisée s'est développée entre C et E et non entre C et N.

MONNIER, QUERCY et BOURSE en 1961 ont étudié l'effet des associations d'antibiotiques sur la résistance bactérienne in vitro. Ils ont testé des souches de staphylocoques pathogènes, de colibacilles, de gastroentérites infantiles et diverses entérobactéries en présence :

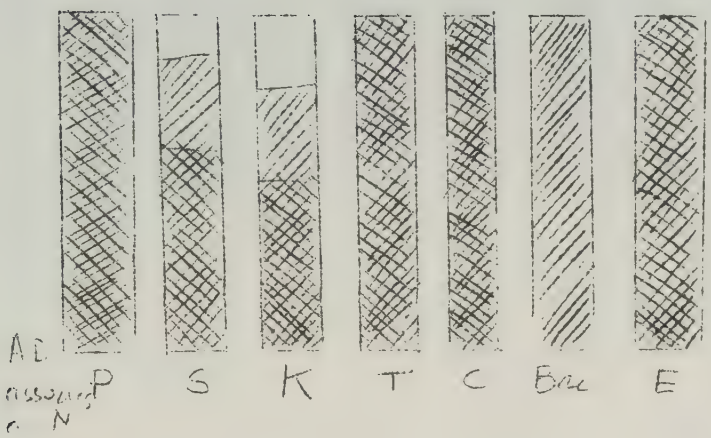
- de l'antibiotique isolé vis-à-vis duquel se développe rapidement la résistance,
- d'un autre antibiotique de groupe différent,
- de l'association de ces antibiotiques dans le rapport de leur action bactériostatique (fig. 5).

Fig. 5 - Résistance acquise in vitro à la novobiocine après association à un autre antibiotique.

Absence de résistance

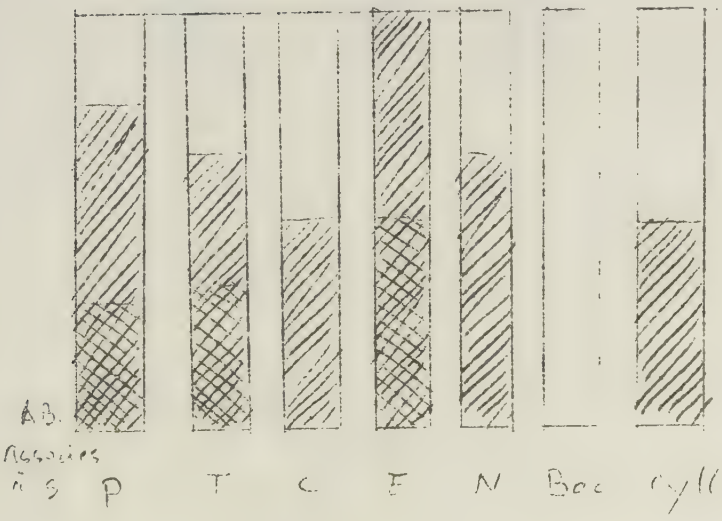
résistance diminuée

résistance inchangée



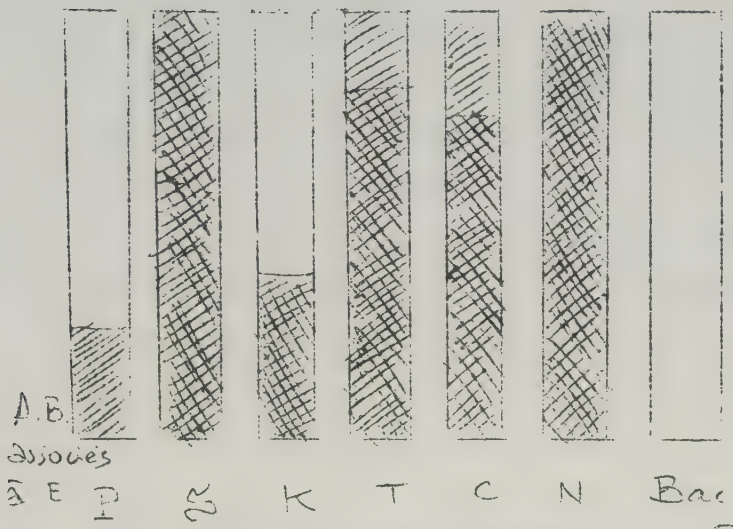
Pour chaque association réalisée, la colonne correspondante illustre la distribution des souches étudiées selon les résultats obtenus avec l'association : toutes les souches retenues pour cette étude sont devenues résistantes à la novobiocine employée seule.

Résistance acquise in vitro à la streptomycine après association à un autre antibiotique.



Pour chaque association réalisée, la colonne correspondante illustre la distribution des souches étudiées selon les résultats obtenus avec l'association : toutes les souches retenues pour cette étude sont devenues résistantes à la streptomycine employée seule.

Résistance acquise in vitro à l'érythromycine après association à un autre anti-biotique.



Pour chaque association réalisée, la colonne corresp. illustre la distribution des souches étudiées selon les résultats obtenus avec l'association: toutes les souches retenues pour cette étude sont devenues résistantes à l'érythromycine employée seule.

(d'après Mercier Path. & biol. 1961)

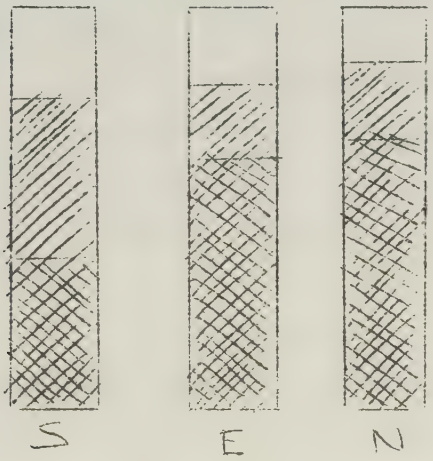


Fig. 5 : pour chaque antibiotique la colonne correspondante illustre la distribution des souches étudiées selon les résultats obtenus avec une association à un autre antibiotique (cumul des 3 figures précédentes).

90 à 100 % des souches de staphylocoques sont résistantes à :
S, E, OI, N,

25 à 50 % des souches de staphylocoques sont résistantes à :
Cb, Sp, T, Néo, K,

moins de 10 % des souches de staphylocoques sont résistantes à :
P, Bac, C.

90 à 100 % des souches d'entérobactéries sont résistantes à :
S, N (Protéus),
25 à 50 % des souches d'entérobactéries sont résistantes à :
T, C, Néo, F, K,
moins de 10 % des souches d'entérobactéries sont résistantes à :
Polym, Col.

La suppression de la résistance est rare ; la culture exposée à l'association peut demeurer plus sensible que le variant résistant vis-à-vis de l'antibiotique isolé, mais cet effet favorable ne persiste que tant que le germe est soumis à l'association.

RECHERCHE D'UNE SYNERGIE D'ACTION :

C'est la raison principale des combinaisons d'antibiotiques.

De nombreux auteurs se sont intéressés à ce problème, leurs observations confirment dans l'ensemble les lois de JAWETZ ; toutefois, une synergie a été fréquemment notée entre antibiotiques du groupe II vis-à-vis de certains germes gram négatif.

Des associations de 3 ou 4 antibiotiques ont été étudiées par JAWETZ (1950), MOLOMUT (1953), LONGHLIN et RODHES (1953) et EISENBERG (1953). Leurs résultats restent difficiles à interpréter.

ETUDE CHEZ L'HOMME DES EFFETS DU SERUM APRES INGESTION D'ANTIBIOTIQUES ISOLES ET ASSOCIES:

Dans une série de travaux de 1956 à 1960, FINLAND et Coll. ont observé les effets du sérum de sujets normaux, après ingestion d'antibiotiques isolés et en association.

ETUDE DES EFFETS DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES SUR LES INFECTIONS ANIMALES :

L'animal de choix a été la souris ; les germes utilisés : le staphylocoque, le streptocoque et le bacille de Friedlander.

Les résultats sont souvent ininterprétables. Les effets d'antagonisme seuls ont pu être assez bien observés, les travaux de JAWETZ, GUNNISON, AHERN et KIRBY autorisent la conclusion suivante : l'antagonisme est limité par un dosage défini d'antibiotiques et des relations dans le temps qui le rendent peu probable en clinique, si les doses employées sont loin du minimum.

INTERET ET VALEUR DU LABORATOIRE DANS LE TRAITEMENT DES SEPTICEMIES :

CHABBERT, au Congrès de Médecine de Paris (1957) a bien montré l'aide importante apportée par le laboratoire à l'établissement du traitement antibiotique des septicémies.

Avant traitement, l'isolement du germe se fait par hémoculture.

L'identification du germe est commencée en même temps que l'antibiogramme.

La détermination de l'activité bactériostatique des antibiotiques par la technique des disques fournit une orientation. Dans le cas de streptocoques alpha-hémolytiques ou de germes à croissance lente, l'antibiogramme doit être fait sur gélose au sang.

L'interprétation du test doit se faire avec soin :

- les différents moyens de lecture proposés ne s'appliquent bien qu'au germe donnant sur gélose des colonies importantes en 18 heures,

- la méthode des disques répond "germe sensible, limite ou résistant" aux concentrations humorales obtenues avec les traitements habituels.

Il est absolument nécessaire d'avoir présent à l'esprit cette donnée, car, par un traitement intensif de pénicilline on peut largement dépasser les concentrations humorales obtenues par un traitement normal.

Enfin, la méthode des disques reste la seule technique applicable à la détermination de la sensibilité des germes anaérobies ; elle y suffit. Elle détecte également les staphylocoques producteur de pénicillinase.

La détermination de l'action bactéricide des antibiotiques isolés ou en association est fondamentale.

L'application à la clinique des données du laboratoire les transforme en y introduisant la notion de stérilisation la plus poussée possible. En effet, lorsque l'on se limite en clinique à l'étude des concentrations qui ne dépassent pas celles que l'on peut obtenir dans les humeurs du malade, on peut observer le cas suivant : deux antibiotiques laissent isolément 10 % de survivants, alors que leur association ne laisse que 1 %. L'effet est dit synergique, mais, en clinique, 1 % de survivants est un chiffre très élevé et si l'on recherche un effet bactéricide utile, il ne faut tenir compte que des pourcentages de l'ordre de I survivant sur 10.000, soit 0,01 %.

Mais le choix des concentrations, des dispositifs et des temps de contact intervient dans l'antibiogramme bactéricide réalisé au cours des septicémies.

Avec les streptocoques, la sensibilité est très différente selon qu'il s'agit de streptocoques alpha hémolytiques ou de streptocoques D. Les premiers sont très sensibles et les seconds plus ou moins résistants à un certain nombre d'antibiotiques dont la pénicilline. Selon qu'il s'agit de l'un ou de l'autre les techniques sont un peu différentes.

Si l'on a affaire à un streptocoque alpha sensible à moins de 0,2 UO par ml de Pénicilline : on fait d'abord un schéma triangulaire en utilisant des disques qui libèrent 1 UO/ml; on repique la culture au bout de 6 heures.

Si l'on obtient moins de 0,01 % de survivants avec la pénicilline seule, on peut conclure que la pénicilline à faible dose est fortement bactéricide pour la souche étudiée et recommander d'utiliser la pénicilline IM à doses voisines de 5 M, avec ou sans streptomycine,dosescapablesde maintenir en permanence dans le sang 10 U/ml de pénicilline.

S'il se développe plus de 0,01 % de survivants on fait un schéma carré ; on repique la culture au bout de 6 heures ; si l'on aboutit à des effets bactéricides. forts,on recommande un traitement avec les concentrations qui ont produit ces effets ; dans le cas contraire, on repique à nouveau après 18 heures de contact et on répond en conséquence.

Ce n'est que dans les cas très rares, où l'association pénicilline-streptomycine ne montre pas d'action bactéricide importante, que l'on étudie d'autres associations.

En présence d'un streptocoque D on fait d'emblée un schéma carré Pénicilline + Streptomycine en débutant à 20 UO/ml de pénicilline et en repiquant au bout de 18 heures seulement. Le résultat conduit généralement à la prescription de traitements IV de pénicilline supérieurs ou égaux à 10 M/J associés à 1 g de streptomycine.

Pour les germes autres que le streptocoque et en particulier le staphylocoque, le pouvoir bactéricide est recherché sur les antibiotiques isolés et leurs associations suivant le schéma triangulaire. Puis les 2 ou 3 meilleures associations sont étudiées par la technique des répliques sur velours ou des transferts sur cellophane (CHABBERT 1957).

ETUDE DE LA CONCENTRATION SERIQUE DES ANTIBIOTIQUES ET DU POUVOIR BACTERICIDE DU SERUM :

Au cours de septicémies le dosage sérique des antibiotiques et l'étude du pouvoir bactéricide du sérum renseignent sur l'efficacité du traitement : la concentration plasmatique en antibiotique doit, pour être bactéricide, être cinq à dix fois supérieure à la concentration bactéricide in vitro.

L'échelle de traitement standard établissant la dose de pénicilline à administrer selon la résistance du germe isolé, et citée par LESSARD, SAULNIER et BEAUDOIN, au Congrès de Médecine de Paris (1957) est la suivante :

Unités de P/ml in vitro	Doses de P/jour en U
moins de 0,05	600.000
0,05 - 0,1	900.000
0,1 - 0,2	1.200.000
0,2 - 0,3	1.500.000
0,3 - 0,4	2.000.000
0,4 - 0,9	5.000.000
1,0 - 5,0	6 à 20.000.000
5,0 -10,0	20 à 36.000.000

DOSAGE DES ANTIBIOTIQUES ISOLES DANS LE SERUM

Les premières méthodes de dosage des antibiotiques ont été appliquées à la pénicilline.

La technique de HEATHLEY dérivait de la méthode de la cupule en gélose. Le manque de sensibilité en rendait l'application clinique inutile.

Les méthodes turbidimétriques et les dosages chimiques n'ont pas eu davantage d'applications cliniques.

Les dilutions en série sur milieu liquide ou solide ("slide celle de WRIGHT et méthode des tubes capillaires de FLEMING) sont applicables en clinique. La méthode des titrages de B. SUREAU, F. PEPIN et O. SCHURR (1946) a été utilisée pour le dosage de la pénicilline et de la streptomycine.

Les méthodes hémolytiques (RAMMELKAMP, WILSON, SUREAU, FLEMING ...) sont précises et se contentent d'une stérilité relative, mais délicates de manipulation, elles sont difficiles à standardiser.

Les principales techniques sont décrites dans le livre de GROVE et RANDALL (1955), qui groupe les techniques proposées par l'US FOOD and DRUG ADMINISTRATION.

A partir de la méthode de diffusion horizontale, en simplifiant tous les éléments, CHABBERT et Coll. ont mis au point une méthode générale utilisable dans un laboratoire clinique.

- Elle utilise une plaque de gélose carrée où l'ensemble du titrage (gamme étalon et liquide à titrer) peut être confronté dans des conditions identiques ; ainsi est éliminée la multiplication des points de référence indispensable lorsqu'on utilise un jeu de boîtes de Pétri ;
- La gélose est répartie en couche mince : la sensibilité de la méthode en est accrue ; des dosages qui n'étaient faisables qu'avec les méthodes de dilution beaucoup plus délicates peuvent être confiés à cette technique ;
- Les germes tests sont oonstitués, d'une part par des bacillus et sarcines qui conviennent à la majorité des cas de dosage des antibiotiques isolés et à un certain nombre d'associations; d'autre part, par des staphylocoques permettant de résoudre certains cas particuliers d'associations complexes (fig. 6). La longue conservation des bacillus permet d'effectuer un dosage dès qu'il est demandé, sans être obligé de la prévoir 24 ou 48 heures à l'avance.

Les solutions standards sont remplacées par des disques séchés.

La méthode est peu sensible aux actions inhibitrices propres des sérums.

Un lecteur de microfilm permet une excellente évaluation des résultats qui demandent 20 à 30 minutes. (fig. 6) d'après CHABBERT et BOULINGRE 1957.

Antibiotiques isolés	Germes tests	Sensibilité maximale
Pénicilline	bacillus brévis	0,03 UO/ml
	sarcina lutéa	0,01 UO/ml
Streptomycine	bacillus subtilis	1 mcg/ml
Tétracycline	bacillus céréus	0,1 mcg/ml
Chloramphénicol	sarcina lutéa	2 mcg/ml
Erythromycine	bacillus subtilis	0,03 mcg/ml
Spiramycine	sarcina lutéa	0,3 mcg/ml

Dosage des antibiotiques associés dans le sérum :

Il se fait en deux temps ; la figure 7 donne les germes tests utilisés pour le dosage des antibiotiques classiques lorsqu'ils sont associés :

Associations	Germes
P + S	bacillus brévis (résistant à S)
P + T	bacillus subtilis (avec pénicillinase)
P + E	bacillus brévis (résistant à T)
S + T	bacillus céréus (avec pénicillinase)
	bacillus brévis (résistant à E)
	bacillus subtilis (avec pénicillinase)
	bacillus subtilis (résistant à T)
	bacillus céréus (résistant à S)

Fig. 7 : D'après CHABBERT et BOULINGRE (1957).

La répartition des solutions à titrer et des dilutions étalons se fait en posant la plaque de gélose sur un schéma préalablement déterminé (fig. 8).

A, B, C, D, E = dilutions de la gamme étalon,
X1, X2, X3 = sérums à titrer ou leurs dilutions,
T = témoin = association d'antibiotiques.

C	D	E	X2	A
X2	A	X1	E	X1
B	X3	X2	D	E
B	D	X3	C	A
X3	C	X1	B	T

Fig. 8 : D'après CHABBERT et BOULINGRE 1957.

Etude du pouvoir bactéricide du sérum :

La technique, mise au point à la Mayo Clinic par HEILMAN, permet de doser le pouvoir bactériostatique et bactéricide du sérum d'un malade traité par un antibiotique ou une association d'antibiotiques vis-à-vis du germe causal.

Le sérum du malade est dilué avec du sérum de cheval ou du sérum humain dans des tubes de KOLMER ; on fait sous un volume de 1ml des dilutions allant de 1 à 1/64 et pouvant atteindre, si le germe est très sensible 1/2.048. Les tubes sont ensemencés avec 0,2 ml d'une solution au 1/100 d'une culture jeune du germe du malade. Ils sont examinés après 18 h d'étuve ainsi qu'un tube témoin avec un indicateur de pH pour contrôler sa modification. On note alors les tubes où il y a une croissance ; ceux qui n'ont pas poussé sont repiqués en bouillon, ce qui permet d'apprécier au bout de 16 h le pouvoir bactéricide du sérum.

En règle générale, le traitement institué est correct, si ce pouvoir vis-à-vis du germe causal est net dans des dilu-

tions égales ou supérieurs au 1/4 ou mieux au 1/8.

Si l'on veut apprécier le gain obtenu par une association, on peut donner d'abord un antibiotique, faire le test sur un échantillon de sang prélevé 1 h après, associer ensuite les deux antibiotiques et faire de nouveau le test sur le sang prélevé dans les mêmes conditions.

Etude sur le plan général du parallélisme entre le laboratoire et la clinique :

Les germes isolés au cours des septicémies sont très variés, mais schématiquement deux dominent les autres par leur grande fréquence : les staphylocoques et les streptocoques qui sont responsables de 90 % des endocardites.

Données du laboratoire concernant la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques :

Un grand nombre de travaux ont été accumulés sur ce sujet par : FINLAND (1950),HAMBURGER (1950), LUTZ (1951), BERNSTEN (1955), CHABBERT (1957)..

Auteurs	Germes	P	S	A
Hamburger 11 souches	strepto alpha	0,007-0,06	0,01-1,25	0,012-0,39
2 "	strepto D	7,5	2,5	12,5-25
		T	C	
Hamburger 11 souches	strepto alpha	0,12-I	0,78-6,2	
2 "	Strepto D	31,2	12,5	

Auteurs	Germes	P
Lutz	Strepto Hémo	0,01-0,1
	Strepto vir	0,01-0,1
	Strepto D	1,5

Fig. 9 : Les chiffres donnés sont pour HAMBURGER les extrêmes, pour LUTZ les chiffres moyens exprimés en UO/ml pour la P, en mcg/ml pour les autres.

BERNSTEN, étudiant comparativement le comportement vis-à-vis de la pénicilline de 68 souches isolées d'endocardites de 1947 à 1954 et de 26 souches pareillement isolées de 1944 à 1947, ne trouve aucun changement significatif de sensibilité.

CHABBERT (1957) a repris les chiffres donnés par FINLAND en 1950 et les a complétés pour l'érythromycine par des résultats personnels (fig. 10). Les concentrations d'antibiotiques sont portées en abcisse et les pourcentages des souches inhibées par chacune de ces concentrations en ordonnées.

Pour chaque espèce on obtient la classique courbe en cloche, en exprimant la répartition individuelle des souches.

Les flèches et le signe T indique le taux thérapeutique (quantité la plus basse d'antibiotique maintenue en permanence dans le liquide humoral considéré par un traitement déterminé) ; pour la pénicilline deux taux thérapeutiques sont figurés correspondant à un traitement habituel faible (Tf) de l'ordre de IM/jour et à un traitement fort (TF) supérieur à 10M/j.

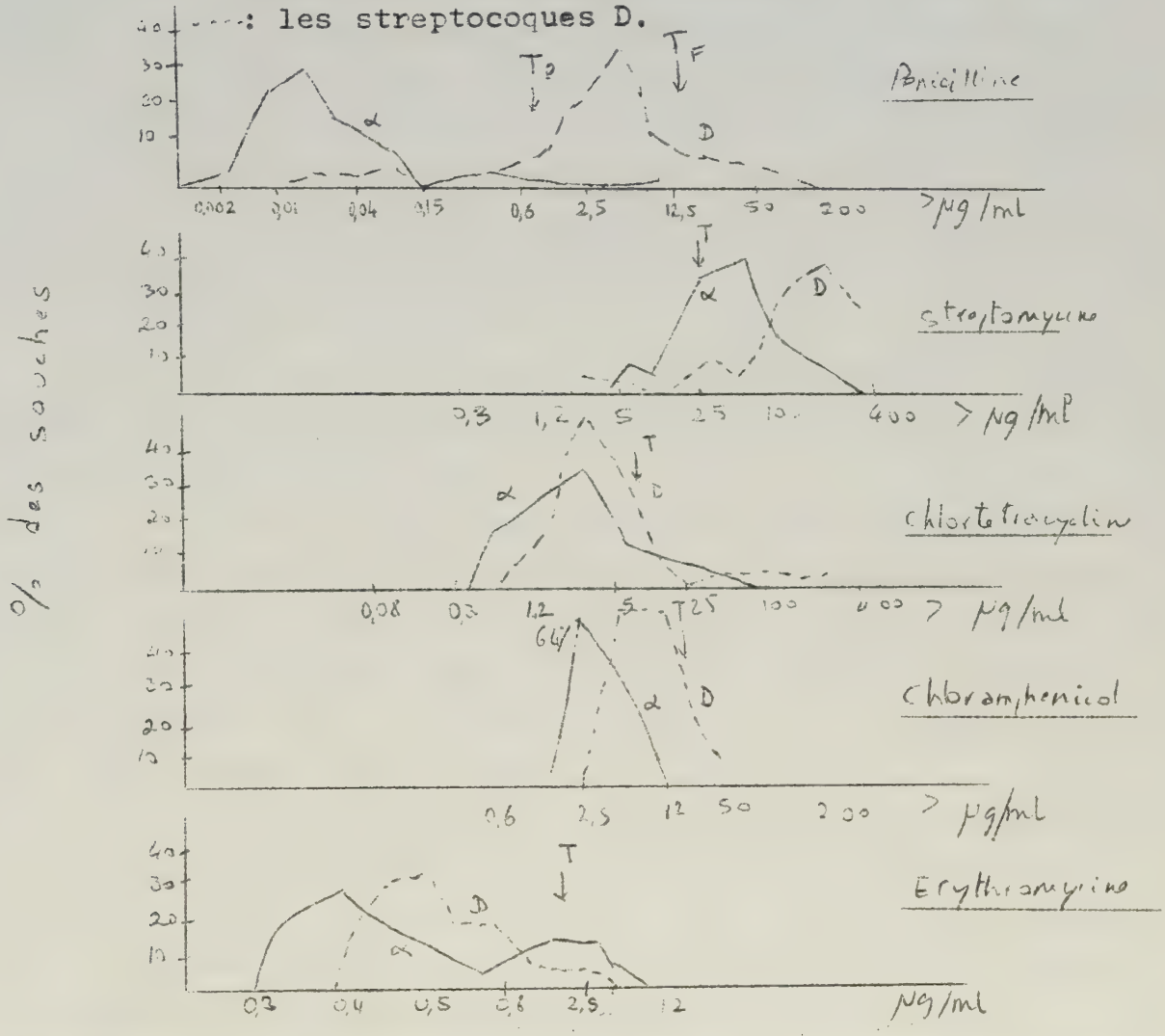
Si l'on considère comme sensibles les souches se trouvant à gauche de la flèche représentant le taux thérapeutique on voit que très peu de souches sont sensibles à la streptomycine ; la plupart des streptocoques alpha tombent dans la zone limite, les entérocoques sont franchement résistants. La plupart des souches sont sensibles à T, C et E sans qu'il y ait de différencesimportantes entre les deux groupes. L'érythromycine se montre volontiers plus active que les antibiotiques à large spectre.

Pour la pénicilline, il y a une dissociation très nette entre les streptocoques alpha sensibles à des traitements normaux et les entérocoques résistants ou sensibles seulement à des

Fig. 6 : Répartition en pourcentage des souches de streptocoques hémolytiques et des streptocoques du groupe D, isolés d'endocardites vis-à-vis de P, S, A, C et E (CHABBERT - Congrès de Médecine de Paris -1957).

——: les streptocoques alpha (sanguis, salivarius, groupes H et K),

----: les streptocoques D.



traitements intensifs capables de déterminer un taux thérapeutique de l'ordre de IO UO.

Les études bactéricides confirment les données des examens bactériostatiques.

Les streptocoques béta hémolytiques A, qui sont très rarement responsables d'endocardite sont tués rapidement par

l'ensemble des antibiotiques. EAGLE (1948) a trouvé que la concentration de pénicilline la plus active pour ces streptocoques se situe entre 0,03 et 0,06 UO/ml et qu'elle les tue en 2 à 8 heures. La streptomycine a une activité voisine. Les antibiotiques à large spectre ont une activité plus lente qui ne commence qu'après un certain temps de latence : HOBBY (1950) a montré que la terramycine tue les streptocoques hémolytiques en 6 h et qu'elle laisse moins de 0,1 % de survivants en 24 h à la concentration de 5 mcg/ml. L'érythromycine et les antibiotiques de son groupe ont une activité intermédiaire ; HAIGHT et FINLAND (1952) observent qu'elle tue une souche de streptocoque béta en 12 heures à la concentration de 1,6 UO/ml et en 24 heures à la concentration de 0,2 UO/ml.

Chez les autres variétés de streptocoques : alpha hémolytiques et D, cette forte action bactéricide des antibiotiques ne se retrouve pas.

Pour la pénicilline, SPICER et BLITZ notent dès 1948 l'importance des survivants chez les streptocoques alpha hémolytiques et EAGLE trouve que les concentrations bactéricides sont pour eux de 0,12 UO/ml et de 4 à 6 UO/ml pour les streptocoques D en des temps variant de 6 à 48 heures, avec en outre un important phénomène de zone.

La streptomycine, le chloramphénicol et l'érythromycine ont un pouvoir bactéricide faible sur les streptocoques alpha et nul sur les entérocoques. JAWETZ (1950-1951) a montré que le chloramphénicol en 144 heures n'avait aucun effet bactéricide sur neuf souches d'entérocoques. L'érythromycine a une activité intermédiaire, se rapprochant de celle de la pénicilline sur les streptocoques alpha et de celle des antibiotiques à large spectre sur les streptocoques D. GARROD (1953) a noté les mêmes effets sur 4 souches d'entérocoques isolées d'endocardites et PILKINGTON (1956) a trouvé sur 18 souches résistantes à la pénicilline que cette dernière et la streptomycine étaient bactéricides à des taux voisins de la CMI, la

bacitracine à des taux supérieurs, l'érythromycine à des taux très supérieurs et les cyclines et le chloramphénicol en aucun cas.

CHABBERT, au Congrès de Médecine de Paris (1957) a rapporté les effets bactéricides qu'il a observés avec P, S, C, T, E sur 127 souches de streptocoques isolées d'endocardites (85 streptocoques alpha et 42 entérocoques) (fig. 11).

Les solutions d'antibiotiques présentaient une concentration fixe dans la zone des concentrations humorales.

La lecture a été faite après 6 heures de contact pour les 85 souches de streptocoques alpha et après 18 heures pour les 42 entérocoques.

Les résultats confirment les données précédentes.

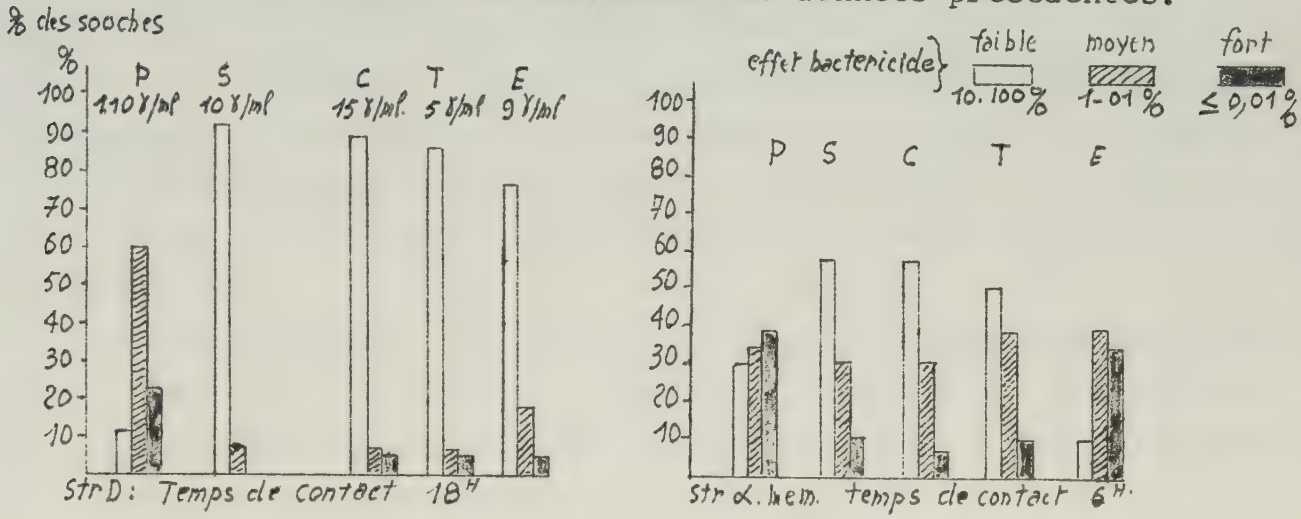
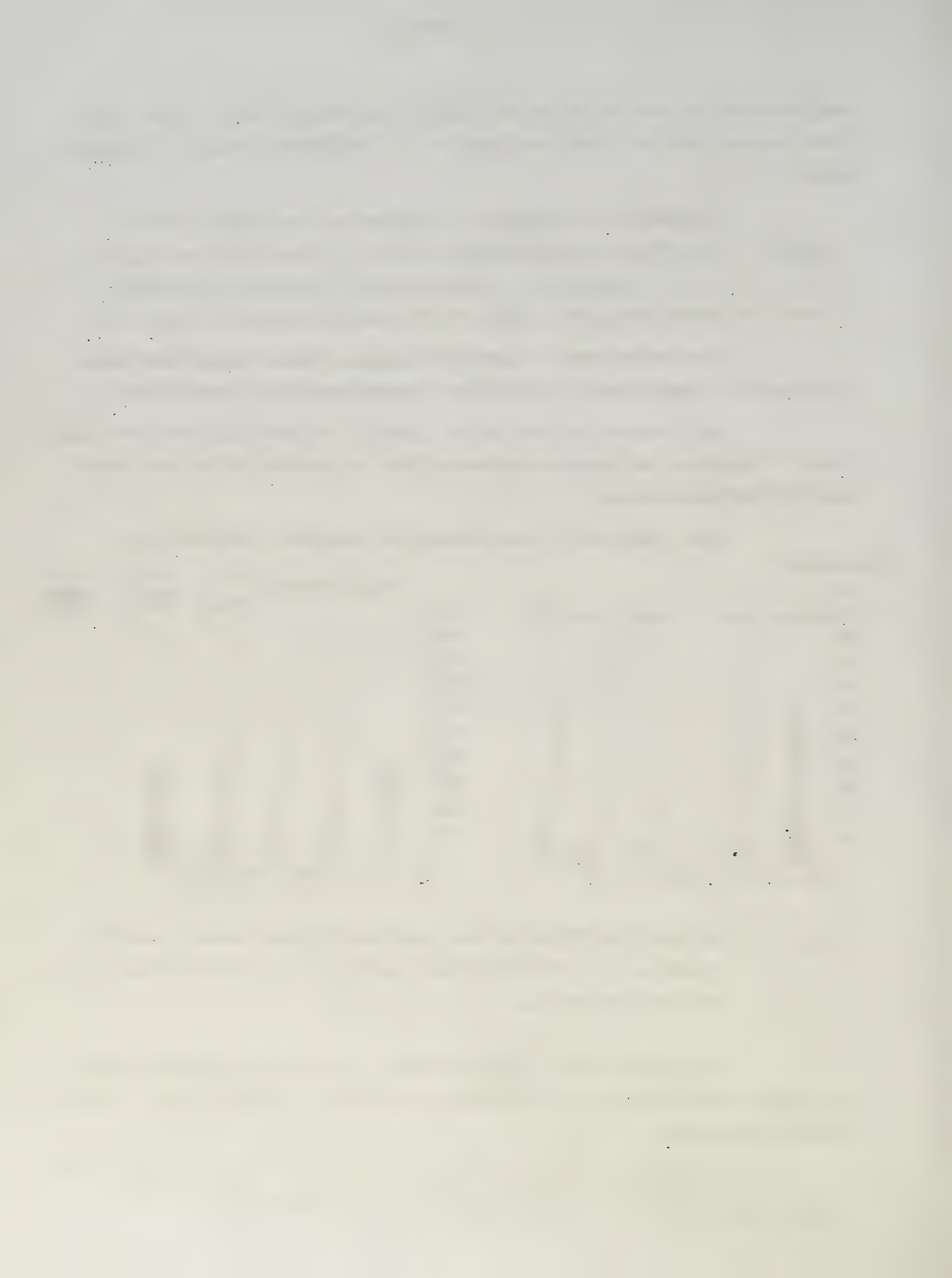


Fig. 13 : Action bactéricide des antibiotiques isolés sur 85 souches de streptocoques alpha et 42 souches de streptocoques D.

En conclusion, en clinique, les antibiotiques ayant un effet bactéricide fort seront les seuls à donner des résultats constants.

L'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques modifie un peu les données précédentes.



Le rôle de la streptomycine qui apparaît secondaire lorsque l'on étudie l'action bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques isolés, devient capital dès que l'on parle d'association. HUNTER, puis ROBBINS et TOMPSETT ont rapporté les premières observations concernant la synergie de l'association pénicilline-streptomycine au cours d'endocardites à entérocoques. CHABBERT et Coll. dès 1952, ont entrepris une série d'études, au laboratoire sur les entérocoques précisant ces données qui sont devenues classiques. PILKINGTON en 1956, utilisant les techniques nouvelles de diffusion en gélose a abouti aux mêmes conclusions après étude de 18 souches de streptocoques D.

L'étude des streptocoques alpha a montré que quelques associations autres ont un effet synergique, bien que légèrement inférieur ; il en est ainsi de l'association pénicilline-bacitracine étudiée par BACHAMAN en 1949.

CHABBERT a étudié les rapports existant entre la synergie, l'indifférence, l'antagonisme et les effets bactéricides forts d'associations d'antibiotiques agissant sur 63 souches de streptocoques hémolytiques et 37 souches de streptocoques D:

- des associations indifférentes, dont un pourcentage non négligeable de composants est fortement bactéricide à l'égard des streptocoques alpha ne sont pas défavorables ; ainsi l'association entre streptomycine et d'autres antibiotiques synergiques ou indifférents ou la combinaison d'un antibiotique à large spectre avec l'érythromycine ;
- l'antagonisme se rencontre surtout avec les streptocoques D pour les associations P + C, P + T, et P + A et à un moindre degré avec l'érythromycine ;
- avec les associations S + AB du groupe II, CHABBERT ne l'a retrouvé ni avec les streptocoques alpha, ni avec les entérocoques. Il a même noté une excellente synergie streptomycine-érythromycine (fig. 12).

Associations	Effets bactéricides forts 0,01 %		Synergies		Synergie et effets bactéricides forts	
	S. Alpha	Strepto D	S. alpha	S.D	S. Alpha	Strepto D
P + S	84	54	78	59	54	43
P + C	14	--	6	--	--	--
P + T	11	--	6	3	2	--
P + E	25	5	8	--	6	--
S + C	29	5	49	5	17	3
S + T	24	3	40	5	13	--
S + E	55	8	31	8	19	--
C + T	8	--	2	3	--	--
C + E	32	3	3	3	2	--
T + E	35	5	9	3	3	3

Fig. 12 : % des effets bactéricides et synergiques des associations d'antibiotiques sur 63 souches de streptocoques hémolytiques et 37 souches de streptocoques du groupe D isolés d'endocardites (d'après CHABBERT, Congrès de Médecine - Paris 1957).

Données du laboratoire concernant la sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques :

La sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques a été très étudiée du fait de la rapidité d'apparition de la résistance de ces germes.

CHABBERT (1952), FINLAND (1953 et 1958), SCHNEIERSON (1955), MARTIN (1955)... ont fait porter leurs travaux sur un grand nombre de souches testées vis-à-vis de P, S, A et C (tableau 7).

	RANTZ (1953) cité par MARTIN 115 S	PARMELA (1953) cité par MARTIN I	PARMELA (1953) cité par MARTIN II	DUKES (1954) cité par MARTIN 170 S
P	70	59	60	73,5
S	45	38	33	14
A	45	23	14	30
C	7	40	34	7
E	-	-	-	-
P et E	-	-	-	-
P et S	-	-	-	-
P, S, A, C	-	-	-	-

	FINLAND (1954) 500 S	SCHNEIERSON (1955) 505 S	MARTIN (1955) 84 S
P	73	35	87
S	10	-	55
A	23	-	50
C	2,5	-	23
E	-	10	-
P et E	-	6,7	-
P et S	-	-	10
P, S, A, C	-	-	20

Tableau 7 : Résultats exprimés en %.

FINLAND en 1958, après étude de 228 souches de staphylocoques isolées entre Octobre et Décembre 1958, a trouvé que les CMI des 2/3 des souches pour les principaux antibiotiques étaient les suivantes : P = 100 mcg/ml, S = 100, C = 12,5, A = 100, T = 50, Terra = 100, E = 0,4, OI = 3,1, Sp = 25, Cb = 50, Bac = 25, N = 0,2, V = 3,1, Rist = 25, K = 3,1, Leuco = 3,1, Néo = 1,6, Polym = 100 et Col = 100 mcg/ml.

TERRIAL a suivi de 1948 à 1962 la résistance de souches de staphylocoques isolés en ville, vis-à-vis de P, S, A, C et E. Il a observé une statilisation depuis 10 ans à des niveaux variables : pour la P = 62 %, la S = 20 %, la C = 10 %. Les cyclines = 30 %, et depuis 2 ans une sélection nette des souches résistantes à l'érythromycine. Pour les autres antibiotiques la fréquence des souches résistantes est presque nulle. COURTIEU, en 1963, donne les chiffres suivants trouvés dans les hôpitaux de Saint-Etienne : P = 64 %, S = 63 %, T = 61 %, C = 20 %, E = 16 %, N = 14 % et M = 0 %.

CHABBERT, à l'Institut Pasteur où sont envoyées en général des souches isolées d'infections graves résistantes aux antibiotiques, a comparé les résultats obtenus en 1951, 1953, 1955, 1958, 1961 et 1962 (tableau 8) : ils ont montré une augmentation du pourcentage des souches résistantes à un antibiotique donné peu de temps après sa commercialisation ; ainsi, 14 souches sur 144 sont résistantes à la méthicilline en 1962 ; BARBER et JEVONS, en Angleterre, ont également noté ce fait.

Années	Nbre de souches	P	M	S	K	C	T	E	N	Pr
1951	66	(61)	-	18	-	-	2	-	-	-
1953	84	(87)	-	55	-	23	50	-	-	-
1955	65	(81)	-	40	-	28	40	13	-	-
1958	78	(79)	-	59	-	28	52	15	2	-
1961	82	(78)	(12)	53	0	18	57	27	2	-
1962	144	(88)	(14)	74	7	25	70	48	5	3

Tableau 8 : Pourcentage des staphylocoques résistants.

Le laboratoire ne peut donc, comme pour les streptocoques, conseiller de façon générale un antibiotique ou une association d'antibiotiques bactéricides.

Les données du laboratoire concernant la sensibilité aux antibiotiques des germes autres que streptocoques et staphy-

locoques sont moins intéressantes, car elles sont établies sur un petit nombre de souches et uniquement bactériostatiques.

Au terme de cette étude l'aide apportée par le laboratoire paraît très importantes dans le traitement des septicémies. Il reste à en estimer la valeur par l'examen des faits cliniques.

158 malades atteints de septicémies ont été hospitalisés de Janvier 1960 à Janvier 1964 dans le service du Prof. BASTIN à l'Hôpital CLAUDE BERNARD.

ANNEES	STREPTO autres que D	STREPTO D	STAPHYLO Hem ⊕	STAPHYLO Hem ⊖	Pneumo	Coli	Serratia	Aérobacter	Klebsiella	Pseudom aérug.	Anaérobies	Septicém. Hem ⊖	Endoc Hem ⊖
1960	5	3	5	6	1	1	2	1				1	2
1961	12	4	9	3		2		1		2	1		3
1962	18	5	6	1		4					3	2	4
1963	12	9	12	2		1		1	1	1	1		6
TOTAL	47	21	28	12	1	8	2	3	1	3	5	3	15

Nous étudierons successivement : les principes généraux du traitement, l'antibiothérapie des septicémies suivant le germe, les médications adjuvantes et nous illustrerons certains points par une observation caractéristique.

Les principes qui guident la conduite du traitement ont été exposés en 1962 et 1963 dans deux communications faites devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et la Société de Thérapeutique. Ils intéressent : l'isolement du germe, l'étude de sa sensibilité aux antibiotiques, le choix de ces derniers et la durée du traitement.

L'isolement du germe est considéré comme essentiel ; en l'absence de toute thérapeutique antibiotique, la surveillance régulière de la courbe thermique toutes les 4 heures pendant quelques jours permet souvent la mise en évidence du germe par hémoculture.

Certains auteurs préconisent la technique de l'hémo-ovoculture dont nous n'avons pas l'expérience.

Dès que le germe est isolé, l'antibiogramme et l'identification sont entrepris. Parallèlement le traitement est commencé sans attendre les données du laboratoire et le choix des antibiotiques se fait suivant la nature du germe causal.

L'antibiogramme bactériostatique d'orientation est réalisé sur milieu solide selon la technique des disques séchés.

Le pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés et de leurs associations est étudié selon la méthode des dilutions en milieu liquide et suivant le schéma triangulaire, avec estimation des survivants par subculture en gélose. Les solutions d'antibiotiques sont obtenues à partir des disques séchés identiques à ceux utilisés pour l'étude de la bactériostase. Leur concentration en antibiotique est la suivante : P = 10 UO, S = 10 mcg, C = 15 mcg, T = 5 mcg, E = 3 mcg, K = 12,5mcg, M = 6 mcg, Pr = 10 mcg, Ox = 5 mcg, Sp = 5 mcg, Rif = 1 mcg, L = 5 mcg, Rist = 10 mcg (disques de l'Institut Pasteur qui libèrent les concentrations ci-dessus par ml). En l'absence d'associations nettement bactéricides, les plus actives d'entre elles sont étudiées suivant la technique du schéma carré et parfois par la méthode des transferts sur cellophane.

Les résultats de l'étude bactéricide sont connus au bout de 2 à 3 jours ; le traitement initial est alors ou non modifié.

La prescription d'un antibiotique isolé est rare, celle d'une association de deux antibiotiques synergiques la règle. Le choix de l'association repose essentiellement sur les données du laboratoire : la combinaison d'antibiotiques choisie assure la plus haute bactéricidie. La posologie des antibiotiques est telle que les concentrations sériques en antibiotiques soient au moins cinq fois supérieures aux concentrations bactéricides in vitro. Les doses moyennes prescrites par jour sont donc pour les antibiotiques suivants : P = 30 à 50 M, S = 1 g, T et E = 2 g PO, Pr = 3 g, M = 6 à 8 g, K = 1 g, Col = 5 M IOM, Sp = 3 g, Sta = 3 g. Le chloramphénicol est, en principe, proscrit de la thérapeutique.

Ces règles doivent être rigoureusement suivies si l'on veut éviter les rechutes successives que présenta l'un de nos malades avant son hospitalisation dans le service :

- FAI... Eugène, 65 ans :

Antécédents : aucune notion de R.A.A. Découverte en 1946 d'une insuffisance mitrale. En 1951, premiers signes d'insuffisance ventriculaire gauche et début du traitement par la digitaline. De 1954 à 1962, nombreuses crises d'arytmie complète.

Histoire actuelle : en Juin 1962 : rhinopharyngite avec toux, expectoration purulente ; le malade reçoit 6 séances d'aérosols de pénicilline que l'on doit interrompre devant des signes d'intolérance locale (langue dépapillée, sensation de brûlure).

En Juillet 1962 : asthénie, fièvre à 38°5-39°, teint terreux. Le malade reçoit alors une injection de pénicilline-retard qui déclenche un choc. Il est hospitalisé en clinique du 22 au 26 Juillet : il est apyrétique, mais dès le 28, la température est à 39°5 et un épisode de rétention aiguë d'urine fait de nouveau hospitaliser le malade. Prostatectomie faite le 3 août (adénome connu depuis 10 ans) dans les suites opératoires persis-

tance de la fièvre mise sur le compte de la sonde vésicale mais ne cédant pas à son ablation.

Le 18 Août : une première hémoculture est positive à un streptocoque. Le diagnostic de maladie d'Osler est fait. Traitement : Terramycine 2 g/j + Rufol + Cortancyl 40 mg/j et le malade rentre chez lui le 24 Août et continue le traitement précédent à domicile.

Début Septembre : nouvelle poussée thermique à 39°-40°. Deuxième hémoculture positive à un streptocoque hémolytique. Les résultats d'un antibiogramme bactériostatique entraîne la modification du traitement : Terramycine + Pyostacine + Cortancyl pendant un mois.

Le 20 Octobre, 10 jours après l'arrêt du traitement, la fièvre réapparaît et le malade reçoit du Rufol pendant quelques jours. Une troisième hémoculture revient positive à un streptocoque hémolytique. Traitement : Terramycine + Tétrasulfamides + Cortancyl jusqu'à la fin du mois de Décembre.

De nouveau, à l'arrêt des antibiotiques hémoculture positive à un streptocoque viridans ; traitement : Erythromycine 1 g/j + Cortancyl 30 mg/j + anticoagulant.

Le malade est alors adressé dans le service.

Examen le 11 Janvier 1963 :

Bon état général, coeur en arythmie complète, souffle systolique de pointe, pas de splénomégalie (alors qu'elle a été notée à plusieurs reprises au cours de l'évolution), pas de signes cutanés. Tout traitement est arrêté. 48 heures plus tard, la température est à 37°5 et une hémoculture faite à 38° isole un streptocoque sanguis sensible à pénicilline, framycétine et staphylomycine, résistant à kanamycine.

Toutes les associations entre pénicilline, streptomycine, érythromycine tétracycline et chloramphénicol sont bactéricides. En raison de l'intolérance à la pénicilline, l'association prescrite est : tétracycline 3 g/j + propiocine 2,50 g/j. Au 10ème jour de traitement, une intolérance digestive se manifestant par des brûlures gastriques et nausées, oblige à interrompre le traitement ; clocher thermique à 39° avec retour de la température à la normale en 3 jours.

Après une interruption de 12 jours, devant l'invraisemblance de la guérison, le traitement est repris par propiocine 2 g/j PO et transcycline IV 750 mg/j. Des thromboses veineuses itératives obligent à arrêter la transcycline au bout de 5 jours;

elle est remplacée par la terramycine IM 400 mg qui doit elle-même être cessée au bout de 10 jours. Une surveillance thermique et clinique de 20 jours ne note rien d'anormal ; le malade sort le 25 mars 1963.

Conclusion :

Maladie d'Osler à streptocoquestraitée pendant 4 mois par antibiotiques bactériostatiques et cortancyl sans succès ; guérison probable par tétracycline-érythromycine.

En cas de discordance entre les données du laboratoire et les résultats cliniques, le dosage sérique des antibiotiques et l'étude du pouvoir bactéricide du sérum confirment ou non l'efficacité du traitement.

L'observation de Monsieur CAMP... Charlie illustre ce fait :

- CAMP... Charlie, 35 ans :

Commissurotomie mitrale le 3.6.1961.

Dans les jours suivants l'intervention, le malade reçoit 2 M de P/j, 1 g de S et 20 mg de Cortancyl.

Le 14.6. la température est à 37° 6 et le cortancyl est porté à 30 mg tandis que la propiocine est remplacée par l'oracilline.

Le 21.6 on isole un staphylocoque pathogène au niveau de la plaie de thoracotomie.

Le 23, le malade a 40° et frissonne. Une hémoculture est négative ; le traitement est modifié : P 10 M IV + M, 1 g IV + Ter 0,50 g + 10 mg de cortancyl.

Le 24.6 le malade est envoyé dans le service. A l'examen on note :

- une température à 37°, un souffle systolique peu intense avec éclat de B1 et dédoublement espacé de B2 à la pointe, mais pas de roulement diastolique, un éclat de B2 au foyer pulmonaire , quelques pétéchies, pas de splénomégalie.

Le 26.6. le traitement est repris par P + S, remplacé le lendemain par M + S, association bactéricide in vitro. La

méthicilline est donnée à la dose de 6 g/j associée à 1 g de streptomycine pendant 56 jours, et à une médication anticoagulante.

L'apyrexie n'est obtenue que le 24.7, après un mois de traitement marqué par l'apparition à plusieurs reprises d'éléments cutanés, la survenue le 3.7. d'une embolie du membre inférieur gauche, régressive sous novocaïne locale, le 10.7., d'un infarctus rénal gauche, le 13.7 d'une amaurose gauche avec au F.O. une thrombose siégeant sur la branche temporale inférieure. L'auscultation cardiaque ne se modifie pas.

Le traitement est arrêté le 22.8. Le 24.8 la température est à 40° sans autres signes de localisation et 3 hémocultures sont positives à un staphylocoque. Le 25 on reprend le traitement avec 8 g de méthicilline et 1 g de streptomycine. La concentration sérique en méthicilline donnée par cette dose est de 40 mcg/ml.

Le traitement est cessé le 7.10. L'apyrexie se maintient jusqu'au 26.11, date de sortie du malade.

Conclusion :

Endocardite à staphylocoques traitée par l'association M + S bactéricide, mais à doses trop faibles, d'où rechute à l'arrêt du traitement et guérison par la même association donnée à doses plus fortes.

La voie d'administration est, pour la pénicilline, la méthicilline et la streptomycine, lorsqu'elle leur est associée, la voie intraveineuse lente dans 500 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion continue 24 h sur 24 avec adjonction dans le flacon de 25 à 50 mg d'héparine. Les malades acceptent facilement la perfusion qu'une intolérance locale veineuse oblige parfois à abandonner.

L'observation du jeune BERG... Claudé démontre la nécessité d'une pénicillinémie efficace constante.

- BERG... Claude, 22 ans :

Antécédents : aucune notion de R.A.A. en mars 1961, Osler à streptocoque traité avec succès à l'hôpital de SEDAN par pénicilline 25 M/j et Streptomycine 2 g/j pendant 6 se-

maines. Sous antibiotiques extractions de 3 dents et curetage du sinus.

De juin 1961 à Octobre 1962 : R.A.S.

Histoire actuelle : Le 4.10.63 : fièvre à 40° avec frissons. L'hémoculture isole un streptocoque hémolytique. Le malade est hospitalisé à l'hôpital de SEDAN et sur les données d'un antibiogramme bactériostatique mis au traitement : Pénicilline 20 M/J en I.V. et streptomycine 2 g/j, mais la perfusion ne dure que 12 heures sur 24.

La fièvre persiste alors sous traitement et le malade est transféré dans le service le 12.10.63

A l'examen, on note : souffle systolique et diastolique de base ; séquelles de faux panaris, hippocratisme digital, splénomégalie.

Le typage du streptocoque par la méthode de Lancefield révèle un streptocoque du groupe C sensible à : Pénicilline, Erythromycine, Chloramphénicol, Tétracycline, limite à Streptomycine, résistant à Framycétine et Kanamycine ; l'association pénicilline-streptomycine est bactéricide.

Le traitement par pénicilline-streptomycine est donc repris à la dose de 50 M-1 g/j en perfusion continue 24 h sur 24. Il est poursuivi sans incident 40 jours et arrêté le 28 Novembre.

Une amygdalectomie est faite sous 5 M/j de pénicilline et 1 g/j de streptomycine le 11.12.63 ; le traitement antibiotique est arrêté au bout d'une semaine.

Le malade sort le 20.12.63

Conclusion :

Au cours d'un Osler à streptocoques sensible à la pénicilline échec du traitement bactéricide par pénicilline-streptomycine administré 12 h sur 24 ; guérison par la même association à doses plus fortes et surtout administrés 24 h sur 24.

La durée du traitement est fixée à 40 jours en moyenne, mais des difficultés d'administration des antibiotiques peuvent faire arrêter plus tôt la thérapeutique entre le 30ème et le 40ème jour.

Un traitement plus court risque d'entraîner immédiatement un succès, mais quelques jours plus tard une rechute.

L'observation de Madame COL... en est un exemple :

- COL... Marie-Thérèse, 26 ans :

Le 15.9.60, avortement spontané au terme de 4 mois 1/2 ; curetage le 16. Le 17, la température est à 40° avec frissons ; on commence un traitement antibiotique par P, S et Col.

Le 21 survient un infarctus pulmonaire. Un streptocoque hémolytique est isolé par hémoculture sensible à : Pénicilline, Colimycine et Tétracycline et Néomycine de façon limite, très sensible à Kanamycine.

Et successivement sont prescrits Tétracycline, Kanamycine et Colimycine, Colimycine et Pénicilline, puis Néomycine et Kanamycine + Néomycine + Erythromycine.

La température, qui se maintenait en-dessous de 38° s'élève à 39° le 13.10, en même temps qu'apparaît une éruption cutanée ; intolérance médicamenteuse ou reprise évolutive ?

Les antibiotiques sont arrêtés et devant la persistance de la fièvre la malade est transférée dans le service le 15.10. A l'entrée, on note : une température à 40°, des lésions cutanées érythémateuses sur les membres supérieurs et le tronc traduisant vraisemblablement une intolérance à la novobiocine ; une splénomégalie à bout de doigts ; un petit souffle mésosystolique disparaissant en inspiration. Au T.V. : utérus un peu gros, mais ferme et non douloureux.

Le 16 : l'hémoculture est positive à un staphylocoque sensible à de nombreuses associations d'antibiotiques et en particulier à Pénicilline + Streptomycine, Pénicilline + Erythromycine et Pénicilline + Kanamycine.

Mais ces associations n'entraînent pas l'apyrexie et le 24.10 elles sont remplacées par la Celbenine à la dose de 6 g/j IV.

Jusqu'au 2 Novembre, on note encore plusieurs frissons bien que la température soit revenue à la normale.

Le 16.11, alors que l'apyrexie se maintient depuis l'arrêt de la Celbenine on note que le souffle systolique devient plus intense et moins variable et le 28.11 survient un clocher thermique à 38° 9. Les hémocultures faites les 28.11 et les

1 et 2.12 sont négatives et spontanément la température revient à la normale.

La malade rentre chez elle le 23.12,mais continue à prendre régulièrement sa température. Le 15.1, elle note une poussée thermique à 38° 4 et une douleur thoracique.

Elle revient à CLAUDE BERNARD le 16. 1 : la température est à 37° 7, la radiographie thoracique montre une opacité para-hilaire et un comblement du cul de sac pleural gauche. L'hémoculture est négative. La méthicilline est reprise à la dose de 6 g/j en IV pendant 28 jours, puis relayée par la propiocine 2 g/j pendant 13 jours.

Conclusion :

Septicémie à staphylocoques traitée par la méthicilline à la dose de 6 g/j en IV pendant 23 jours seulement ; rechute pleuro-pulmonaire six semaines plus tard ; guérison par une nouvelle cure de méthicilline.

La durée de 40 jours a été choisie un peu arbitrairement en l'absence de critères certains de guérison. Ceux-ci sont avant tout cliniques et se résument en la disparition de tout signe clinique et surtout fréquemment en le maintien de l'apyrexie dans les 15 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Les données des examens para-cliniques (NFS, V.S., débit-minute des hématies, A.S.L.O.) nous paraissent d'un intérêt relatif ainsi que la répétition des hémocultures au cours de l'antibiothérapie, en l'absence de fièvre.

Ainsi,chez l'un de nos malades :

- Monsieur MAR... Louis, 31 ans :

Antécédents : pas de notion nette de R.A.A.

En 1947, découverte d'un souffle diastolique d'insuffisance aortique, lors d'un examen systématique.

En 1952, endocardite d'Osler à hémoculture positive traitée à l'hôpital CLAUDE BERNARD.

En Avril 1961 : 2 pertes de connaissance mises sur le compte du surmenage.

Histoire actuelle : en Mars 1962, un soir brusquement apparition de frissons ; la température n'est pas prise et le lendemain au réveil le malade constate un déficit moteur gauche touchant la face et le membre supérieur et respectant le membre inférieur. Le traitement suivi alors n'est pas précisé, mais l'évolution se fait vers la régression progressive de la paralysie dans les semaines suivantes.

Jusqu'au 22 Août 1962 : aucun incident ; mais ce jour, douleur brutale du membre inférieur en coup de fouet qui précède l'apparition d'une tuméfaction battante du mollet gauche.

Le malade ne consulte un médecin qu'un Septembre qui porte le diagnostic de déchirement musculaire et prescrit cortancyl, extencilline et massages. Après une amélioration passagère, les douleurs réapparaissent. Le malade est hospitalisé le 28.9.62 dans le service du Prof. SOULIE.

Le diagnostic d'endocardite est posé et un traitement antibiotique immédiatement commencé.

Le 1.10.62, le malade est transféré dans le service.

A l'examen : on note une insuffisance et un rétrécissement aortique, un anévrysme poplité gauche, une splénomégalie, pas d'éléments cutanés, température normale.

L'apyrexie se maintient pendant les trois semaines d'observation et les hémocultures sont négatives.

Le 24.10.62, le traitement antibiotique est commencé : Pénicilline + Streptomycine 30 M et 1 g en I.V. et maintenu jusqu'au 2.12.62.

L'évolution sous traitement se fait sans incident, sauf un clocher thermique à 38° 2, le 8.11 dû à une intolérance à la pénicilline potassique utilisée.

Des extractions dentaires et une amygdalectomie sont faites sous antibiotiques.

Le 25.12, à la sortie, le malade est toujours apyrétique et l'état cardiaque est inchangé. (traitement toni-cardiaque nécessaire).

En Janvier 1963 : la cure chirugicale de l'anévrysme est faite : endoanévrysmorraphie. Dans le caillot de la pièce d'exérèse prélevée stérilement, présence de streptocoques très sensibles à la pénicilline et à la streptomycine.

Au cours de l'année 1963 : artériographie cérébrale faite : normale.

Intervention cardiaque : plastie aortique.

Conclusion :

Endocardite à hémoculture négative traitée par l'association Pénicilline + Streptomycine pendant 40 jours, à la dose de 30 M de Pénicilline IV et de 1 g de Streptomycine ; persistance de Streptocoquestrès sensibles à la Pénicilline et à la Streptomycine dans le caillot anévrysmal. Efficacité du traitement ?

Quant aux médications classiquement associées au traitement anti-infectieux,leurs indications sont réduites au minimum; les corticoïdes ne sont prescrits que dans les cas très graves et les anticoagulants devant des accidents vasculaires thrombotiques et toujours sous couverture d'une antibiothérapie active.

Sur les 158 dossiers, 150 seulement ont été analysés. Les huit dossiers éliminés concernent des malades décédés avant traitement ou dans les cinq premiers jours, alors qu'une action thérapeutique n'avait pu avoir lieu.

Il s'agit, dans 99 cas d'endocardites lentes ou aigües, dans 5 cas de septicémies ou d'endocardites et dans 46 cas de septicémies sans endocardite.

Les résultats de l'antibiogramme et ceux du traitement antibiotique seront étudiés selon le germe causal, et dans chaque groupe de septicémies nous séparerons les cas où le germe isolé a été testé vis-à-vis de l'action bactéricide des antibiotiques et de leurs associations de ceux où le germe ne l'a pas été parce qu'il n'a pu être cultivé ou qu'isolé dans un autre hôpital, la souche n'a pas été conservée.

Dans le premier cas, nous étudierons comparativement les domées du laboratoire et les résultats cliniques, et dans tous les cas nous envisagerons successivement : les associations d'antibiotiques (une durée de 6 jours minimum est exigée pour

qu'une association soit prise en considération), La fréquence avec laquelle le traitement a été modifié au cours de l'évolution et les raisons de ce changement et les résultats du traitement.

Les endocardites à hémocultures négatives font l'objet d'une étude particulière.

Deux lacunes sont à noter dans nos observations : l'absence de contrôle bactériologique au niveau des lésions endocarditiques lors des vérifications, mais les pièces d'autopsie sont en général renvoyées sans être examinées dans le service de cardiologie qui nous a confié le malade, et l'absence fréquente de surveillance des malades après leur sortie de l'hôpital.

SEPTICEMIES A STREPTOCOQUES :

Elles représentent 68 cas, soit 43 % du nombre total des septicémies.

Elles se répartissent ainsi :

ANNEES	STREPTO Hémolytiques et anhémolytiques						
	Nbre total de cas	Septicémies sans endocard		Endocardites I		Osler	
		Nbre de cas	guér.	Nbre de cas	guér.	Nbre de cas	guér.
1960	5	1	1			4	4
1961	12	1	1	1		10	10
1962	18			1 ?		17 + 1 ?	15
1963	12	1	1			11	10
TOTAL	47	3	3	1 + 1 ?		42 + 1 ?	39
Dossiers analysés	46	3		1 + 1 ?		42 + 1 ?	
Nombre total d'endocard.				43			

ANNEES	STREPTO D						
	Nbre de cas	Septicémies sans endocard		Endocardites I		Osler	
		Nbre de cas	guér.	Nbre de cas	guér.	Nbre de cas	guér.
1960	3					3	2
1961	4			2 + 1 ?	2 + 1 ?	1 + 1 ?	1 + 1 ?
1962	5	1	1	1 ?	1 ?	3 + 1 ?	3 + 1 ?
1963	9	2	2	2 + 1 ?	1 + 1 ?	4 + 1 ?	2 + 1 ?
TOTAL	21	3	3	4 + 3 ?	3 + 3 ?	11 + 3 ?	8 + 3 ?
Dossiers analysés	20	3		4 + 3 ?		10 + 3 ?	
Nbre total d'endocard.				17			

Deux Osler sont survenus chez le même malade

Deux septicémies mixtes à streptocoques viridans et streptocoques D associés à un colibacille sont étudiées avec les septicémies à colibacilles.

Les septicémies à streptocoques D ont été isolées en raison de la résistance classique de ces germes aux antibiotiques.

SEPTICEMIES A STREPTOCOQUES HEMOLYTIQUES OU ANHEMOLYTIQUES AUTRES QUE LES STREPTOCOQUES D :

Nombre de cas : 46.

Le pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations a été recherché 36 fois vis-à-vis des 5 antibiotiques courants : Pénicilline, Streptomycine, Tétracycline, Colimycine et Erythromycine.

Les résultats sont uniformes : la Streptomycine n'est pratiquement jamais bactériostatique, le chloramphénicol et la Tétracycline sont rarement bactéricides mais toujours bactériostatiques, la Pénicilline et les associations entre Pénicilline, Streptomycine, Tétracycline, Chloramphénicol et Erythromycine sont toujours bactéricides.

La comparaison des données du laboratoire et des résultats cliniques montre une concordance dans 29 cas (soit dans 80 % des cas) et une discordance dans 7 cas (soit dans 20 %). (Voir tableau page suivante)

La discordance s'est traduite quatre fois par une défervescence thermique lente : deux fois le traitement a été poursuivi au-delà du 40ème jour, une fois l'association Pénicilline + Streptomycine a été remplacée par l'association Erythromycine + Tétracycline et une fois la Pénicilline a été portée de 40 à 50 millions ; trois fois le décès est survenu au cours du traitement, mais il était plus imputable à l'insuffisance

cardiaque qu'au syndrome infectieux (dans deux cas la localisation endocardite était aortique).

51 associations d'antibiotiques ont été utilisées :

Pénicilline + Streptomicyne	Sync. + Streptom.	Pénic. + Erythro.
31 fois	1 fois	2 fois
Pénicilline + Tétracycline	Erythrom. + Tétra.	
1 fois	16 fois	

Pénicilline + Streptocmycine représente 60 % des associations prescrites et Erythromycine + Tétracycline 31 %

- 4 fois la Pénicilline seule a été employée : 1 fois pendant toute l'évolution et trois fois pendant une partie du traitement seulement,

-21 fois une seule assocation d'antibiotiques a été prescrite : 16 fois il s'agissait de Pénicilline + Streptomycine, 3 fois d'Erythromycine + Tétracycline,

-11 fois deux associations d'antibiotiques ont été successivement prescrites : dans tous les cas l'association Pénicilline + Streptomycine a été remplacée par Erythromycine + Tétracycline. La cause habituelle du changement d'association a été une intolérance veineuse ou médicamenteuse.

Comparaison des données du laboratoire et des résultats thérapeutiques en clinique :

Cas	Diagnostic	Associat bactéri-cides (⩽0,01 % de S)	Traitements et résultats dans 36 septicémies à streptocoques
Cas concordants : 29			
CHE...	Septicémie	P + S	P + S 30 M-1g x 26j guérison
BOU...	2ème osler (6 mois après le 1er à strepto traité par P + S 50M-1g pendant 40 j en l'absence de pouvoir bactéricide.)	P + S	P + S 50 M-1g x 40j guérison
MOU...	Osler	P	P 50 M x 40j - guérison
POI...	Osler	P + S	P + S 50 M-2g-1,5g x 40j guérison
TES...	Osler	P+S, E+T	P + S 50 M-1g x 5j E+T 2g + 2gx 38j - guérison
RIC...	Osler	P + S	P+S 30M 1gx35j + Bénémide 15 j - guérison
BAR...	Osler	P + S	P+S 50M 1gx42j - guérison
BRE...	Septicémie	P + S E + T	P + S 30 M-0,5g x 22j E+T 2g, 1,50g x 10 j - guér.
PET...	Osler	P+S, T+E	P + S 20 M- 1g x 24j, E + T 2g, 2gx 25j - guérison
LHU...	Osler	P + S	P + S 50 M-1g x 43j guérison
MOR...	Osler	P + S	P + S 50 M-1g x 44j guérison
SAL...	Osler	E + T	E + T 2g, 2g x 40j guérison

Cas	Diagnostic	Associat bactéricides (⩽ 0,01 % de S)	Traitement et résultats dans 36 septicémies à streptocoques
BOS...	Osler	P + S	P + S 50 M-1g x 40j guérison
PHI...	Osler	P+S, E+T	P+S 30 M-1g x 7j, E+T 2g, 2gx42j - guérison
MAR...	Osler	E + T	E + T 2g, 2g x 42j guérison
GAR...	Osler	P + S	P + S 50 M-1g x 43j guérison
Y...	Osler	P + S	P + S 20 M- 1g x 42j guérison
JAH...	Osler	P + S	P + S 30 M-1 g x 45j guérison
BER...	Osler	P + S	P + S 50 M-1 g x 41 j guérison (échec de P + S en I.V. 12 h sur 24 pendant 7 j à Charleville)
MAU...	Osler	P+S, E+T	P+S 50 M-1 g x 14j, E+T 2g x 2g x 34 j - guérison
ROU...	Osler	P + E	P + E 50 M-2g x 40 j guérison
FAI...	Osler	T + E	T + E 28 j - guérison
GIM...	Osler	P+S, T+E	Syn + S 4g,5 1g x 10 j T+E 2g, 2g x 45 j guérison
CAI...	Osler	P + S	P + S 50 M-1 g x 45 j guérison
GAU...	Septicémie	P,P+E,E+T	P 50 Mx 6j, P+E 50 M-2g x 4j, E+T 2 g, 2g x 28j guérison
LEM...	Osler	T + E	T + E 2 g, 3 g x 35 j guérison

Cas	Diagnostic	Associat. bactéricides (⩽ 0,01 % de S)	Traitement et résultats dans 36 septicémies à streptocoques
MAR...	Osler	P+S, P+T, E+T	P+S 50 M-1g x 8j, P+T 50M-2g x 33j, E+T 2 g 2 g x 14 j -guérison
MAQ...	Osler	P+S, E+T	P+S 50 M,1g x 8j, E+T 2g ? g x 47j - guérison
Cas discordants : 7			
QUI...	Osler sur IA syphilitique	P+S, P+T	P+S, P+T DCD (endocardite aortique + ulcus perforé bouché)
BAS...	Osler	P+S, E+T	P+S 50 M-1 g x 14j : Défervescence thermique lente - P+S remplacée par: E+T 2 g, 2 g x 40j, guérison
LUB...	Osler ou endocardite I	P+S, E+T	P+S 50 M-1g x 8j :fièvre persistante - P+S remplacée par E+T 2 g, 2g - DCD: au 20ème jour de traitement par E + T (endocardite mitrale).
SEM... 8 ans 1/2	Osler	P + S E + T	P + S 30-50 M-0g5 et 1 g x 25 j puis E + T 1 g, 1 g x 31 j - guérison (guérison lente sous traitement antibiotique - adjonction de oorticoïdes).
JOL...	Osler	P + S	P + S 50 M-1g x 19j - 70-100M-2g x 2j - DCD (IA-végétations stériles):
DEM...	Osler	P + S	P + S 50 M-1 g x 45 j guérison (persistance de la fièvre entre 37° 4 et 37° 6 le soir).

La durée du traitement a été égale ou supérieure à 40 jours dans 31 cas soit dans 86 % des cas et dans deux cas seulement inférieure à 40 jours (les décès sont exclus).

Les résultats :

Nombre de cas	Guérisons sans séquelles	Guérisons avec séquelles cardiaques	Nombre T. de guérisons	%	Nombre total des décès	%
36	32	1	33	91	3	9

Les 3 décès sont dus : deux fois à une insuffisance cardiaque au 14ème et 28ème jour de traitement chez des sujets de plus de 50 ans dont la maladie évoluait depuis 6 et 7 mois, une fois le décès est survenu par ictus cérébral au 15ème jour chez un sujet atteint de leucopénie d'étiologie inconnue.

Dans 10 cas, il n'y a pas eu d'antibiogramme bactéricide mais, et dans 5 cas seulement, un antibiogramme bactériostatique.

Le traitement de ces dix septicémies a été identique à celui des cas précédents.

L'association Pénicilline + Streptocmycine a été utilisée 9 fois ; une seule fois elle a dû être remplacée par l'association Erythromycine + Tétracycline, devant une intolérance à la Pénicilline. La durée du traitement a, dans tous les cas sauf un, été de 40jours environ.

Les résultats :

Nombre de cas	Guérisons sans séquelles	Guérisons avec séquelles	Nombre total de guérisons	%	Nombre total de décès	%
10	7	2	9	90	1	10

Le décès est survenu par insuffisance cardiaque après 40 jours de Pénicilline + Streptomycine. Une malade traitée par Pénicilline + Streptomycine (50 millions et 1 g) pendant 40 jours, a eu, six mois plus tard, un deuxième Osler à Streptocoque, cette fois testé à Pénicilline + Streptomycine ; Pénicilline + Streptomycine aux mêmes doses et de nouveau pendant 40 jours ont entraîné la guérison.

SEPTICEMIES A STREPTOCOQUES D :

Le pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations a été étudié dans 18 cas vis-àvis des 5 antibiotiques classiques et dans quelques cas vis-à-vis de Kanamycine, Méthicilline, Staphylomycine. La Pénicilline et l'association Pénicilline + Streptomycine ne sont pas toujours bactéricides comme avec les autres streptocoques, mais le sont cependant souvent ; l'emploi de disques de Pénicilline titrant I O U masque sans doute les différences de sensibilité habituellement observées entre les streptocoques hémolytiques et les streptocoques D. Les résultats obtenus avec Pénicilline, Streptomycine, Colymicine, Tétracycline et Erythromycine isolés et en associations sont les mêmes que précédemment.

Les résultats de l'antibiogramme bactéricide et ceux de la clinique ont été concordants dans 13 cas et discordants dans 5 cas (voir tableau page suivante). 11 fois l'évolution a été favorable, alors que l'étude bactéricide avait montré l'efficacité d'une ou plusieurs associations d'antibiotiques ;

2 fois l'évolution a été fatale alors qu'in vitro aucune association n'était active. Dans 5 cas, les résultats cliniques n'ont pas confirmé les données du laboratoire : 3 fois, alors que l'association utilisée n'était que médiocrement active in vitro (0,1 %) elle a obtenu la guérison ; 1 fois l'association Pénicilline + Streptomycine bactéricide in vitro n'a pas obtenu l'apyrexie in vivo et a dû être remplacée par l'association Erythromycine+Tétracycline (intolérance à la pénicilline ?). Dans un cas, la Vancomycine employée seule et en association avec la Streptomycine pendant 15 jours n'a pas guéri la malade qui a rechuté trois semaines plus tard. La brièveté du traitement peut être rendue responsable de la rechute.

Nous donnerons comme exemple de discordance entre les données du laboratoire et les résultats cliniques l'observation de :

- Madame HAZ.., Simone, 41 ans :

La maladie a débuté en Août 1960 par des troubles digestifs vomissements, puis diarrhée traités par la pénicilline; on a alors constaté une intolérance à cet antibiotique (réaction urticarienne à la première injection).

Devant la persistance de la fièvre, la malade est hospitalisée à SENLIS au début du mois d'Octobre 1960. Le diagnostic porté est celui de phlébite avec coeur normal et un traitement anticoagulant est commencé.

En Décembre 1960, deuxième hospitalisation a SENLIS pour fièvre aux alentours de 38° et asthénie. L'examen est négatif et le traitement anticoagulant qui avait été poursuivi est augmenté. Il est continué jusqu'au mois d'avril 1961 ; il existe alors un amaigrissement de 10 kg, une fièvre à 38° et des signes hémorragiques : crachats roses et gingivorragies. Le 13.4, une hémiplégie gauche motive une 3ème hospitalisation à SENLIS, puis à Ste-Anne dans le service du Docteur MAZARS, où l'on envisage le diagnostic d'endocardite,car il existe un souffle systolique apexien d'insuffisance mitrale.

Le 22.4.61, la malade est transférée dans le service du Prof. SOULIE, où l'on isole à l'hémoculture un streptocoque D. On prescrit Tétracycline et Erythromycine aux doses de

Comparaison des données du laboratoire et des résultats thérapeutiques en clinique

Cas	Diagnostic	Assoc. bactéricides (⩽ 0,1 % de S)	Traitements et résultats de 18 septicémies à streptocoques D
Cas concordants : 11			
LEJ...	Osler	P+S, P+E: E	P+S 50 M-2-1g x 24j, P+E 50 M-2-1g x 17 j, E 1g 2 x 15 j - guérison
MAR...	Osler	P + S	P+ S 50 M-1g, 1g5 x 60 j guérison
MEU...	Endocardite I	P, P + S	P 30 Mx10 j - P+ S 30 M 1 g x 31 j - guérison
MOU...	Endocardite I	P + S	P + S 50 M, 1 g x 40 j guérison
DUM...	Osler	P, P + S	P 50 M x 11 j - P + S 50 M - 2 g x 29 j - guérison
MAT...	Septicémie	P + S	P + S 50 M, 1 g x 30 j guérison
CAM...	Osler ou endocardite I	P + S	P + S 40-50 M, 1 g x 40 j guérison (les 25 premiers jours à Compiègne)
MEN...	Osler ou Endocardite I	P + S	P + S 50 M, 1 g x 33 j guérison
LEF...	Endocardite I	P + S	P + S 50 M- 1 g x 39 j guérison
BLA...	Osler	P + S	P + S 50 M, 1 g x 42 j guérison
MAR...	Septicémie	P + S (25γ et 10 U)	P + S 50 M, 1 g x 10 j - 100M: 1,5 g-3 g x 34 j - guérison

Cas	Diagnostic	Associat. bactéricides (⩽ 0,01 % de S)	Traitements et résultats de 18 septicémies à Streptocoque D
Cas discordants : 5			
HAZ...	Endocardite I	T+E=0,1%	T + E 2 g, 2g x 40 j - guéson (avait déjà reçu T+E 2,75 2 g x 24 j sans succès puisque hémoculture ⊕ dans le service.
DUC...	Osler	P+S,T+E	P+S 30-50 M- lg5 x 16 j - 2g, lg6 x 44 j - guérison (action médiocre de P + S)
GAZ...	Osler	T+E= 0,1 1 %	T + E 2 g, 2 g x 58 j guérison
SAU...	Osler	Pr + C= 0,1%	Pr + C 3 g, 2 g x 38 j guérison
CLE...	Osler	V, V+S	V 2g x 5 j, V+S 2 g, 1 g5 x 11 j - Rechute 3 semaines après l'arrêt du traitement (traitement trop court)
Echecs prévus : 2			
JER...	Osler	P+S seule association bactéricide de P + Pr = 0,1 %	P + S 50 M - 1 g x 14 j P + Pr 50 M 3 g x 28 j→DCD (endocardite aortique)
RUC...	Osler	P+S = 0,1 % T+E = 10 %	P+S 50 M, lg x 4 j - T+E 2 g 2 g x 5 j→DCD (végétations contenant le streptocoque D, faecalis)

2,5 g et 2 g par jour. Le traitement est poursuivi 24 jours, mais les hémocultures restent positives et la malade est envoyée dans le service le 9 Juin.

A l'examen le 10 juin : température à 37°, souffle systolique apexien et éclat de B.1 ; ni splénomégalie, ni signes cutanés, diminution de la force musculaire du membre inférieur gauche et Babinski gauche (en neurochirurgie il n'a pas été noté ni hématome ni thrombose cérébrale) ; nombreuses caries dentaires.

Le traitement est arrêté : une hémoculture faite est positive au streptocoque D. L'antibiogramme montre que la seule association bactéricide est l'association Méthicilline + Kanamycine : Méthicilline, Kanamycine et Erythromycine + Tétracycline laissent 0,1 % de survivants et les autres associations 1 %. L'intolérance à la pénicllline de la malade contre-indique l'emploi de la méthicilline.

Le 26.6, le dosage sérique des antibiotique donne pour la tétracycline 4,2 mcg/ml et 5 mcg/ml et pour l'Erythromycine 1,25 mcg/ml.

Les antibiotiques sont continués à la même dose jusqu'au 26.7 et la malade sort toujours apyrétique le 2.8.62.

Conclusion : septicémie à streptocoques D traitée avec succès par l'association Erythromycine + Tétracycline qui laisse 0,1 % de survivants in vitro.

Pour traiter ces 18 septicémies, 26 associations d'antibiotiques ont été utilisées :

- Pénicilline + Streptomycine : 13 fois,
- Méthicilline + Streptomycine : 1 fois,
- Pénicilline + Erythromycine : 2 fois,
- Pénicilline + Pristinamycine : 1 fois,
- Streptomycine + Tétracycline : 1 fois,
- Streptomycine + Vancomycine : 1 fois,
- Chloramphénicol + Pristinamycine: 1 fois,
- Erythromycine + Tétracycline : 4 fois

L'association : Pénicilline + Streptomycine a ainsi été employée dans 50 % des cas.

2 fois, la Pénicilline seule a été prescrite pendant une partie du traitement.

9 fois, le traitement a comporté une seule association d'antibiotiques ; il s'agissait 7 fois de Pénicilline + Streptomycine et 2 fois de Erythromycine + Tétracycline.

5 fois, le traitement a été modifié : 2 fois, la pénicilline a été remplacée par les associations Pénicilline + Streptomycine et Pénicilline + Erythromycine : 2 fois l'association Pénicilline + Streptomycine a été remplacée par l'association Erythromycine + Tétracycline et une fois l'association Méthicilline + Streptomycine par l'association chloramphénicol + Pristinamycine.

Dans 2 cas 3 associations d'antibiotiques ont été données successivement, résultats : une guérison et un décès.

La durée du traitement a été de moins de 40 jours dans 3 cas (dont deux traités antérieurement) entre 40 et 50 jours dans 11 cas, égale à 60 jours dans 3 cas ; une malade a reçu un traitement par la Vancomycine pendant 15 jours et a eu une rechute.

Les résultats :

Nbre total de cas	Guérisons sans séquelles	Guérisons avec séquelles	Nbre total de guérisons	%	Nbre total de décès	%	Rechute
18	4	11	15	89	2	11	1

Les séquelles se répartissent en : quatre séquelles neurologiques avec un décès deux mois après la sortie et sept séquelles cardiaques : deux insuffisances aortiques, une insuffisance mitrale et quatre insuffisances cardiaques dont une décédée deux mois après la sortie.

Les deux décès sont survenus au cours de greffe bactérienne aortique chez des sujets traités après 3 et 4 mois d'évolution avec des associations non ou faiblement bactéricides.

2 septicémies ont été traitées en l'absence de pouvoir bactéricide par Pénicilline + Streptomycine et chloramphénicol + Novobiocine ; un malade considéré comme guéri sans séquelle est décédé deux mois plus tard d'insuffisance aortique (greffe bactérienne sur aorte bicuspide). L'autre a guéri.

SEPTICEMIES A STAPHYLOCOQUES.

Elles se répartissent en 32 staphylococcémies à hémoculture positive et en 12 staphylococcies à hémocultures négatives ou non faites.

	STAPHYLOCOCCEMIES							
ANNEES	Nbre total de cas	Septicémies sans endocard.		Endocardites I		Osler	
		Nbre cas	guér.	Nbre cas	guér.	Nbre cas	guér.
1960	5	1	1	3 + 1?	2 + 1?	1 ?	1 ?
1961	9	4 + 2?	3	1		2 + 2?	2 + 2?
1962	6	2 + 1?	2 + 1?	2 + 1?	1 + 1?	2 ?	2 ?
1963	12	6 + 1?	3 + 1?	2	1	3 + 1?	2 + 1?
TOTAL	32	13 + 4?	9 + 2?	8 + 2?	4 + 2?	5 + 6?	4 + 6?
Doss. anal.	28	10 + 3?		8 + 2?		5 + 6?	
Nbre total endocard.				18 + 3 ?			

ANNEES	STAPHYLOCOCCIES (Hém. -)				
	Nombre total de cas	Formes aigues		Formes classiques	
		Nbre de cas	guér.	Nbre de cas	guér.
1960	6	3	3	3	3
1961	3	2	2	1	1
1962	1	1	1		
1963	2	2	2		
TOTAL	12	8	8		
Dossiers analysés	12	8			
Nombre total d'endocardites		1			

Staphylococcémies à hémocultures positives.

Nombre de cas : 28.

L'antibiogramme bactéricide a pu être fait dans tous les cas.

L'action bactéricide d'un grand nombre d'antibiotiques a été étudiée ; 22 staphylocoques ont été trouvés sensibles à la pénicilline, 4 producteurs de pénicillinase et 6 autres résistants. Vis-à-vis des autres antibiotiques leur sensibilité est trop variable et le nombre de souches étudiées trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions.

Dans 16 cas, les données du laboratoire ont permis d'obtenir la guérison ; et plusieurs fois une ou deux associations seulement étaient bactéricides in vitro ; leur administration in vivo a rapidement entraîné l'apyrexie.

Ainsi, dans le cas de : Madame DUF... Laure, 28 ans :

Début de la maladie le 17.1.63, où l'on pratique en urgence une césarienne au terme de 7 mois, devant des pertes sanglantes et un arrêt des BCD foetaux (l'enfant est macéré).

Dans les suites opératoires s'installent : un collapsus avec anurie et azotémie croissante, une fièvre aux alentours de 39° et un tableau occlusif.

Le 23.1.63, la malade est transférée de l'Hôtel-Dieu de BLOIS à NECKER dans le service du Prof. HAMBURGER ; la déshydratation et les troubles électrolytiques sont rapidement corrigés.

Une hémoculture faite devant une température à 40° isole un staphylocoque doré sensible à : Chloramphénicol, Pristinamycine et Staphylomycine. Le traitement antibiotique qui comportait avant le résultat de l'antibiogramme bactériostatique : chloramphénicol 1,50 g + Pénicilline 10 millions + Colimycine 4 millions est réduit au seul chloramphénicol.

Dans la nuit du 28 au 29.1.63, une embolie pulmonaire gauche fait mettre en route une perfusion d'héparine.

Le 29.1.63 la malade est transférée dans le service, en urgence.

Devant la pyrexie à 39°, les signes de dissémination, le chloramphénicol est remplacé par Méthicilline 8 g + Pristinamycine 2 g et les anticoagulants arrêtés devant l'ignorance de l'action du traitement antibiotique.

L'examen le 30.2.63 trouve une malade en mauvais état général, une température à 38° 1, un abdomen douloureux, météorisé, qui rend impossible l'examen de la rate et du foie, des pertes vaginales importantes, non fétides.

Au toucher vaginal : utérus un peu gros, col fermé, pas de cordon veineux.

Une expectoration hémoptoïque et purulente.

Un coeur régulier à 120 dont les bruits sont normaux.

L'antibiogramme bactériostatique est encore plus pessimiste que celui de NECKER puisque seule la leucomycine est trouvée active. L'antibiogramme bactéricide met en évidence une seule association active : Spiramycine + Kanamycine.

Comparaison des données du laboratoire et des résultats thérapeutiques en clinique.

Cas	Diagnostic	Ass. bactéricides (≤ 0,01)	Traitements et résultats de 28 septicémies à staphyloc.
Cas concordants : 16 favorables			
ELO...	Septicopyoémie (pleurésie, pelvi-péritonite, abcès temporal)	P + S	P + S 50 M, 2 g x 53 j + évacuation chirurgicale de l'abcès temporal - guérison
HEL...	Septicémie avec endoc. ou osler	P+S,P+E	P+S 50 M, 1 g x 33 j, P+E 50 M: 1 g 60 x 4 j - guérison
CAB...	septicémie avec méningite	P+K, P+E, E	P +k 50 M, 2 g x 26 j, P + E 50 M, 0,60g IMx24 j, E 1 g 60 x 13 j - guérison
PON...	Osler	E + T	E + T 1,50 g, 1,50 g x 40 j guérison.
NOR...	septicémie avec ostéite vertébrale, phlébite MI, embolie pulm. réaction méningéee aseptique	E + T	E + T 2 g, 2 g x 55 j guérison
MOR...	septicémie avec localisations Pleuropulm. bilatérales	M	M 8 g x 27 j - guérison
HOU...	Septicémie	P	M 8 g x 43 j - guérison.

Cas	Diagnostic	Assoc. bactéricides (⩽ 0,01)	Traitements et résultats de 28 septicémies à Staphylos
RIT...	Osler ou septicémie avec endocardite	P + S	P + S 50 M, 1 g x 41 j guérison
GER...	Septicémie avec pleurésie, endocardite	M + Pr, Pr	M + Pr 8 g, 3 g x 39 j, Pr 2 g x 8 j - guérison
DUB...	Septicémie	M+E, E E + S	M+E 8 g, 2 g x 24 j, E 2 g x 9 j, E + S 2g, 1 g x 17j guérison
DUF...	Septicémie avec embolie pulmonaire, lésions cutanées	Sp + K	Sp + K 3 g, 1 g x 33 j, Sp 3 g x 7 j guérison
FER...	Septicémie ou osler avec lésions cutanées et hémiplégie due à ?	P + T	P + T 50 M, 2g x 38 j guérison
FOU...	Septicémie avec spondylite	M+S, E+ Sta	M + S 8 g, 1 g x 22 j, E + Sta 2 g, 2 g x 58 j guérison
PUY...	Osler	M+Pr, Pr+K	M+Pr 8 g, 3 g x 8 j, Pr +K 3 g, 1 g x 31 j - guérison
SER...	Osler	Pr+ K PR + Rif	Pr + Rif 2 g + 2 amp x 9 j Pr + K 3 g, 1 g x 31 j guérison
HEN...	Septicémie avec pyurie et ostéite vertébrale	Rif	Rif 3 amp. x 31 j - guérison (intégrité osseuse non retrouvée à la sortie)

Cas	Diagnostic	Assoc. bactéric. (≤ 0,01)	Traitements et résultats de 28 Septicémies à staphylos
Cas améliorés : 5			
COR...	Septicémie avec endocardite, rechute : localisations pleur. pulmon.	P+S, P+K	P+S 50 M, 1g x 4j, P+K 50 M 1 g x 6 j puis M 6 et 4 gx23j guérison par M 6g x 28 j puis E 2 g x 13 j
STR...	Septicémie en 1959. Rechute en 1960.	P + S	Traitement par P + S 50 M 1 g x 40 j. P + S 50 M 1 g x 6 j puis M 6-4g x 31 j - guérison
BOU...	Septicémie ou osler	P + S	P + S 50 M 1 g x 21 j puis devant une défervescence thermique lente, M + E 6g2g x 5j puis M 6 g x 37 j - guérison
CAM...	Osler	M + S	M + S 6 g, 1 g x 56 j
	rechute	M + S	M + S 8 g, 1 g x 46 j guérison
DOD...	Septicémie avec localisations pleuro-pulmon. et suppurat. abdominale après intervention.	Pr+K, Pr+M	Pr+K 3g 1,50 g x 15 j, Pr + M 3 g, 8 g x 5 j - Persistance d'une suppuration abdominale pour laquelle le malade est envoyé en chirurgie
Cas discordants : 5			
CHE...	Septicémie avec localisation pulm. et endocardite (hystéroctomie avec ligature des veines hypogastriques)	P+S, P+E	DCD en anurie après P + S 50 M + 1,2 g x 10 j, P + E 100-50 M, 2 g x 6 j.

Cas	Diagnostic	Associat. bactéric. (≤ 0,01)	Traitements et résultats dans 28 septicémies à staphylos
KOG...	Septicémie	M+S, S + Ter	M + S 6 g, 1 g x 13 j, S + Ter 1 g, 1 g5 x 10 j DCD (malade âgée de 73 ans)
DEG...	Septicémie avec pleurésie	Str, Str+K	Str 14 cp 2 j, Str + K 14 cp 1 g x 3 j DCD (coll psus)
POT...	Septicémie avec endocardite	M + S	M + S 8 g, 1,5 g x 17 j DCD (greffe aortique avec IC)
ROU...	Septicémie avec endocardite mitrale et aortique	M+Sta S+ Sta	M + Sta 8 g, 2 g x 3 j, S+Sta 1 g, 3 g x 5 j DCD en IC
Echecs prévus : 2			
INS...	Osler avec néphrite hématurique et azotémique fébrile, méningée, arthrite.	seules associations bactéricides à base de M et K	intolérance à M, l'azotémie supérieure à 3 g interdit la K - DCD
EGA...	Septicémie avec endocardite, méningite abcès pulmonaire	les AB isolés et les associat. entre M,S,C,T et E ne laissent pas moins de 0,1 % de surv.	Pr + M 2g, 4 g - DCD

Le 2.11.63, l'association Spiramycine-chloramphénicol est remplacée par l'association Spiramycine 3 g + Kanamycine 1 g ; le 6.2., l'apyrexie est obtenue. Dès lors, l'évolution se fait sans incident, sauf troubles passagers de la mémoire (mais antécédents semblables deux ans auparavant). L'albuminurie à 0g90/ litre à l'arrivée disparaît aux examens successifs. Une baisse de l'acuite auditive avec bourdonnements d'oreilles est notée dès le 20ème jour, mais la kanamycine est néanmoins poursuivie jusqu'au 33ème jour. La Rovamycine est arrêtée le 40ème jour.

La malade quitte le service le 28 Mars, deux semaines après l'arrêt du traitement.

Conclusions : Septicémie à staphylocoques à porte d'entrée utérine ; échec de plusieurs traitements bactériostatiques ; guérison par la seule association bactéricide Spiramycine-Kanamycine.

5 fois les associations bactéricides au laboratoire ont seulement amélioré l'état clinique : 3 cas traités par l'association Pénicilline + Streptomycine de façon non décisive ont guéri avec la Méthicilline dont l'action bactéricide n'avait pas été étudiée ; dans un cas d'endocardite, l'hémoculture était positive après l'administration quotidienne de 6 g de Méthicilline et le 1 g de Streptomycine ; la Méthicilline à la dose de 8 g/j a obtenu la guérison après 46 jours. Enfin, dans un dernier cas, les associations Pristinamycine + Kanamycine et Pristinamycine + Méthicilline ont échoué sur une septicémie avec suppuration absominale qui a nécessité le recours à la chirurgie.

2 fois, l'absence d'associations bactéricides in vitro a pu faire prévoie un pronostic grave, fatal en dépit de nombreuses combinaisons d'antibiotiques prescrites.

C'est que qui s'est passé dans le cas de Monsieur INS.. Mario, 23 ans :

Antécédents : R.A.A. à l'âge de 12 ans. Cardiopathie découverte à l'âge de 19 ans. Début de l'endocardite le 14.3.63 par une douleur du pied gauche. Le 14. 3, l'apparition de céphalées avec malaise général et frissons font hospitaliser le malade à l'hôpital BICHAT.

A l'examen : le 16, on note : température à 38° 4, arthrite de la 1ère articulation métatarsophalangienne du gros orteil gauche, splénomégalie, roulement diastolique et souffle systolique de pointe, signe de Kernig.

Les jours suivants apparaissent des éléments nécrotiques et purpuriques et des crachats hémoptoïques.

Le 18, la ponction lombaire ramène un liquide contenant 10,4 leucocytes dont 76 % de polynucléaires et 91,4 hématies/mm3.

Le 20, une hémoculture revient positive à un staphyloque.

Le malade est transféré ce jour dans le service. Il a reçu à BICHAT du 16 au 18 : 4 millions de Pénicilline par jour avec 40 mg de Cortancyl.Le 19 : 4 g de Méthicilline, 10 g de Tétrasulfamide et 40 mg de Cortancyl.
Le 20 : 8 g de Méthicilline.

A l'entrée : le 20.3, malade fatigué, température à 38° 2, purpura pétéchial nécrotique des deux bras, ecchymoses sous-unguénales, roulement diastolique et souffle systolique de pointe, signe de Kernig présent, pas de splénomégalie, le pied gauche est normal.

Il existe une hématurie et une azotémie à 1g 35. La ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique stérile contenant 32 éléments dont 48 % de polynucléaires.

Les seules associations bactéricides au laboratoire sont à base de méthicilline et de kanamycine. On donne la méthicilline en association avec la streptomycine, puis le chloramphénicol, puis la pristinamycine, sans action sur la température qui s'élève au contraire en même temps qu'apparait un exanthème généralisé. La méthicilline est rendue responsable de ces symptômes et arrêtée. La température amorce une chute brutale mais transitoire et dès lors en dépit de la prescription de Pristinamycine, Ristocétine et Spiramycine, l'évolution se fait vers l'aggravation avec dissémination bactérienne et le décès survient le 12 Avril.

L'azotémie croissante a contre-indiqué l'emploi de la Kanamycine ; le 11.4 l'étude du pouvoir bactéricide du sérum l'a montré nul.

Conclusion : Septicémie à staphylocoques résistant in vitro aux antibiotiques ; échec in vivo d'associations d'antibiotiques seulement bactériostatiques.

Mais 5 décès sont survenus au cours de traitements bactéricides ; en fait, il s'agissait de septicémies gravissimes, d'endocardites aortiques avec insuffisance aortique majeure ou de sujets en mauvais état général.

Le nombre d'associations d'antibiotiques employées est de 32, qui se répartissent en :

- Pénicilline + Streptomycine : 6
- Méthicilline + Streptomycine : 6
- Pénicilline + Kanamycine : 2
- Pénicilline + Erythromycine : 2
- Méthicilline + Erythromycine : 1
- Streptomycine + Erythromycine : 1
- Méthicilline + Pristinamycine : 3
- Streptomycine + Tétracycline : 1
- Pénicilline + Tétracycline : 1
- Kanamycine + Pristinamycine : 2
- Kanamycine + Spiramycine : 1
- Erythromycine + Tétracycline : 2
- Pristinamycine + Spiramycine : 1
- Erythromycine + Staphylomycine : 1
- Pristinamycine + Rifomycine : 1

Les associations Pénicilline + Streptomycine, Pénicilline + Kanamycine et Méthicilline + Streptomycine utilisées 14 fois représentent 44 % du nombre total des associations.

10 fois un antibiotique seul a été donné : une fois, la pristinamycine et la rifomycine, trois fois l'érythromycine et cinq fois la méthicilline qui, dans deux cas a été le seul antibiotique donné pendant tout le traitement. Ce dernier a comporté trois fois une seule association ; deux fois Pénicilline + Streptomycine et une fois Méthicilline + Streptomycine. 7 fois il a été modifié, 4 fois Pénicilline + Streptomycine a été remplacée par Pénicilline-Erythromycine, Méthicilline-Streptomycine et Erythromycine-Tétracycline.

La Méthicilline l'a été par Erythromycine + Tétracycline, Méthicilline + Streptomycine par Erythromycine + Staphylomycine et Pristinamycine + Rifomycine par Pristinamycine + Kanamycine.

16 fois trois associations d'antibiotiques ou plus ont été données successivement.

La durée de l'antibiothérapie a été inférieure à 40 jours dans 2 cas (décès exc) et on note une rechute, supérieure ou égale à 40 jours dans 20 cas et on note deux rechutes.

Les résultats :

Nombre total de cas	Guéris. avec séquelles	Guéris. sans séquelles	Nombre total de guéris.	%	Nombre total de décès	%	Rechutes
28	7	14	21	75	7	25	3 suivies de guérison

Les séquelles se divisent en 2 séquelles neurologiques, une vasculaire, 3 cardiaques et une osseuse.

2 rechutes sur les trois sont facilement expliquées : l'une par un traitement insuffisant de 33 jours, l'autre par une posologie trop faible de Méthicilline.

Les 7 décès sont survenus au cours de 6 endocardites ; 5 ne paraissent pas directement en rapport avec l'infection staphylococcique ; il y a un décès par anurie, un par collapsus, un chez un sujet âgé et deux par insuffisance cardiaque liée à une fuite aortique ; deux sont survenus au cours de septico-pyohémies non contrôlées par les antibiotiques.

Staphylococcies (hémocultures stériles ou non faites, car traitement en urgence ou déjà entrepris avant l'arrivée dans le service).

Les 8 formes aiguës comportent : 2 septicopyohémies, 3 septicémies dont une avec une hémoculture positive à un staphylocoque dont le rôle pathogène fut discuté, 1 staphylococcie maligne de la face, 2 staphylococcies subaiguës.

L'analyse porte sur 7 dossiers, car une staphylococcie subaiguë a été perdue de vue avant la fin du traitement.

Trois fois un antibiogramme bactéricide a pu être fait sur un staphylocoque isolé d'un foyer initial ou métastatique.

Les associations d'antibiotiques et les antibiotiques prescrits ont été les suivants :

- Pénicilline + Streptomycine : 2 fois
- Streptomycine + Oxacilline : 1 fois
- Streptomycine + Pristinamycine : 1 fois
- Méthicilline + Erythromycine : 1 fois
- Streptomycine + Erythromycine : 1 fois
- Pénicilline + Erythromycine : 1 fois
- Pénicilline : 1 fois
- Erythromycine : 1 fois
- Chloramphénicol : 1 fois
- Streptomycine : 1 fois.

Il n'y a jamais eu plus de deux traitements antibiotiques successifs et quatre fois un antibiotique a été prescrit seul. On n'a observé aucun décès.

Les 4 formes chroniques concernant 4 ostéites vertébrales dont une compliquée de méningite. Ce dernier cas a été traité, sur les données du pouvoir bactéricide effectué sur le staphylocoque isolé du liquide céphalorachidien, par la novobiocine.

On a donné deux fois l'association Pénicilline + Streptomycine et une fois chacun des trois antibiotiques Erythromycine, Méthicilline et Pénicilline.

Les traitements antibiotiques ont été dans l'ensemble beaucoup plus prolongés allant de 60 à 120 jours en association avec un traitement chirurgical. Les 4 malades ont guéri.

SEPTICEMIES A GERMES GRAM NEGATIFS.

	Coli	Proteus	Serratia	Aero-bacter.	Kleb-siella	Pseudon. Aerogino-sa
Nbre total de cas	8	6	2	3	1	3
Endoc.	-	1	1 + 1 ?	1 ?	-	2 ?
Doss. analys.	7	6	2	3	1	3

SEPTICEMIES A COLIBACILLES +

Nombre de cas : 7.

Le pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations a été étudié dans 4 cas : 2 fois la guérison a suivi l'administration des associations Colimycine + Tétracycline et Colimycine + Kanamycine bactéricides in vitro ; 2 décès sont survenus au cours de traitements bactéricides : l'un au cours d'une septicémie mixte à entérocoque et colibacille, l'autre au cours d'une septicémie à colibacille devenu rapidement résistant à la Colistine.

Cinq associations ont été utilisées : Pénicilline + Streptomycine, Pénicilline + Colimycine, Pénicilline + Kanamycine, Tétracycline + Colimycine et Colimycine + Kanamycine ; et 4 antibiotiques isolés : Chloramphénicol, Colimycine, Streptomycine et Kanamycine.

Résultats : 4 guérisons et 3 décès dont 2 par collapsus.

SEPTICEMIES A PROTEUS :

Nombre de cas : 6.

Deux ont eu une étude bactéricide au laboratoire : dans une septicémie à protéus mirabilis l'association Pénicilline + Streptomycine bactéricide in vitro a obtenu la guérison alors qu'au cours d'une septicémie à protéus vulgaris, l'association bactéricide Chloramphénicol + Colimycine a été utilisée sans succès.

Une guérison a été obtenue avec le chloramphénicol et l'Auréomycine prescrits seuls pendant deux mois.

Un décès est survenu au cours d'une septicémie avec localisations neurologiques.

SEPTICEMIES A PYOCYANIQUES +

Nombre de cas : 3.

2 septicémies post-chirurgie cardio-vasculaire sont rapidement décédées en insuffisance cardiaque.

1 septicémie chronique a guéri par l'association Colimycine + Polymyxine.

SEPTICEMIES A SERRATIA -

2 cas post-cathétérisme cardiaque : 2 décès.

Dans le premier cas, aucune association d'antibiotique n'était bactéricide in vitro ; dans le deuxième cas, trois associations étaient bactéricides au laboratoire : chloramphénicol + Colimycine, Kanamycine + Colimycine, Tétracycline + Colimycine ; mais le décès est survenu par insuffisance cardiaque.

SEPTICEMIES A AEROBACTER -

2 cas sur les 3 ont eu un antibiogramme bactéricide : dans un cas aucune association bactéricide ; la malade est sortie sur demande et a été perdue de vue ; dans l'autre, guérison par l'association bactéricide Pénicilline + Kanamycine.

En l'absence d'antibiogramme, une malade a été traitée par Pénicilline + Kanamycine, puis Kanamycine et Colimycine (bactériostatique in vitro) et a guéri.

SEPTICEMIE A KLEBSIELLA -

Une malade diabétique est décédée au 8ème jour du traitement.

SEPTICEMIES A ANAEROBIES +

Nombre de cas : 5.

Dans 4 cas, un antibiogramme bactériostatique a été fait : sauf l'actinophilus (sensible à Pénicilline), les germes anaérobies testés étaient résistants à Pénicilline et Streptomycine et sensibles à Colimycine, Tétracycline et Erythromycine.

Les associations utilisées ont été :

- Pénicilline + Streptomycine : 4 fois
- Colimycine + Tétracycline : 1 fois
- Erythromyxine + Tétracycline : 1 fois
- Streptomycine + Tétracycline : 1 fois
- T.A.O. : 1 fois.

L'association Pénicilline + Streptomycine a été donnée dans un cas tout au long de l'évolution. 2 malades sont décédés: l'un avait une endocardite à actinophilus évoluant depuis 5 mois ; il est mort en insuffisance cardiaque par insuffisance aortique majeure ; l'autre est décédé au 26ème jour de traitement d'hémorragie cérébrale.

Un malade traité par Streptomycine + Tétracycline a été renvoyé dans son hôpital d'origine avant la fin du traitement.

Deux autres ont guéri.

SEPTICEMIES A HEMOCULTURES NEGATIVES -

3 cas respectivement considérés comme dus à : un colibacille, à un protéus et un aérobacter.

Guérison par Pénicilline + Streptomycine dans les deux premiers cas ; décès dans le troisième.

ENDOCARDITES A HEMOCULTURES NEGATIVES -

Nombre de cas : 13.

10 endocardites étaient greffées sur des lésions cardiaques pré-existantes et 3 étaient primitives.

Les associations d'antibiotiques utilisées ont été :

- Pénicilline + Streptomycine : 6 fois,
- Oxacilline + Streptomycine : 1 fois,
- Erythromycine + Tétracycline : 1 fois.

La Pénicilline et le TAO ont été prescrits seuls dans un cas.

L'association Pénicilline + Streptomycine a constitué le seul traitement antibiotique dans les cas où elle a été donnée.

La durée du traitement a été de 40 jours.

Les résultats :

Nombre de cas	Guérisons sans séquelles	Guérisons avec séquelles	Nombre total de guérisons	%	Nombre total de décès	%
12	5	4	9		4	

Une endocardite lente a guéri avec aggravation de l'état cardiaque. Les trois endocardites primitives ont conservé une atteinte artificielle (I.A. I.M. et 2 : I.A. + R.A. + I.M.).

Quatre endocardites lentes sont décédées : trois en insuffisance cardiaque et une par hémorragie cérébroméningée. Parmi les trois premières, l'une à résisté à plusieurs associations d'antibiotiques (Pénicilline + Streptomycine, Erythromycine + Tétracycline, Méthicilline + Erythromycine), et l'autre est décédée après 50 jours d'antibiothérapie par Pénicilline + Streptomycine, mais la Pénicilline avait été donnée à la dose de 15 à 30 millions par jour.

DES MEDICATIONS ADJUVANTES ont été prescrites dans un nombre restreint de cas, dont le tableau ci-après donne le détail, et toujours sous couvert d'une antibiothérapie efficace.

L'indication majeure des anticoagulants est la thrombophlébite ; mais d'autres circonstances peuvent en faire discuter l'emploi. C'est ainsi qu'un anticoagulant a été donné dans 21 cas sur : une indication cardio-vasculaire de principe (sujet porteur d'une cardiopathie, alité sous pénicilline ou en arythmie complète) au cours de 6 endocardites à streptocoques , de 3 endocardites à hémocultures négatives et d'une ostéite vertébrale à staphylocoque.

: devant une thrombose veineuse au cours de 8 septicémies à staphylocoques, de 2 septicémies à colibacilles et d'une septicémie à anaérobies ; l'héparine a été préférée dans les cas graves aux anticoagulants oraux qui ont été utilisés dans les autres cas. La durée du traitement a été fonction de l'évolution clinique.

L'observation de Madame HAS.., Jeanine, 37 ans, en est un exemple :

Fausse-couche au début du mois d'Août 1962, suivie d'un curetage. 5 jours plus tard, sous Pénicilline,

Les médications associées à l'antibiothérapie :

Septicémies à	Nbre total de cas	CT	VP	AC	TC	TF	DENT	ORL	CHIR
STREPTO HEMOLYT.	46	2 (1DCD)		3	12	3	14	2	
STREPTO D	20	1		3	7	1	4		1
STAPHYLO Hémo ⊖	29	7 (3DCD)		5	4	3	1		4
STAPHYLO Hém ⊖	12	1		4	1	1			4
COLI	8 (1 Septic. supp)	1 (DCD)	1 (DCD)	2	2	4			1
PROTEUS	6	2 (1DCD)	1 (DCD)			1			1
Pseudo Aerug.	3	2 (2DCD)	1 (DCD)						
SERRATIA	2	1 (DCD)							
AEROBACTER	3	2			1	2			
KLEBSIELLA	1					1			
ANAEROBIES	5			1	2				
ENDOCARDIT. à Hémoc. ⊖	13	2 (1DCD)		3	5		3	1	

CT = corticoïdes
VP = vasopresseurs
AC = anticoagulant
TC = tonicardiaque
TF = transfusion
DENT = extractions dentaires
ORL = amygdalectomie
CHIR = acte chirurgical

alors que la malade a 39° 5. Le traitement antibiotique est poursuivi 8 jours.

Le 15 Août 1962, devant la reprise thermique à 39°, avec frissons et vomissements la malade est hospitalisée en clinique.

Au toucher vaginal : on perçoit une masse dans le cul de sac gauche, qui paraît diminuer les jours suivants.

Une hémoculture iscle un colibacille.

La malade est mise à 2 millions de Pénicilline et 1 g de Streptomycine + 2 g de chloramphénicol, associés à 300 mg d'héparine et 20 mg de Cortancyl par jour.

Mais, devant l'absence d'amélioration nette, elle est hospitalisée dans le service le 21 Août.

A l'examen on trouve : une malade fatiguée, une température à 40°, ni splénomégalie, ni éruption cutanée, pas de sub-ictère, ni d'hépatomégalie.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

On note à l'auscultation pulmonaire de nombreux râles sous-crépitants à la base droite.

Au toucher vaginal, à droite sur la paroi pelvienne on perçoit un cordon induré qui doit correspondre très probablement à une phlébite utéro-pelvienne suppurée.

Le 22 août une hémoculture est positive au colibacille.

On commence alors un traitement par Tétracycline 3 g et Colimycine 10 millions associés à 300 mg d'Héparine.

Dès le 27 Août, on note une nette diminution du cordon latéro-utérin au toucher vaginal.

Le 28 Août l'apyrexie est obtenue. On remplace la Tétracycline buccale par la Transcycline intra-veineuse.

Le 4 Septembre 1962, le taux d'urée sanguine est de 1,80 g %.

Le traitement antibiotique et anticoagulant est immédiatement arrêté.

On assiste alors à une diminution progressive du taux de l'urée qui est à 0,20 g % le 1er Octobre alors que l'apyrexie

persiste. La malade sort le 9 Octobre 1962.

Conclusion :

Septicémie à colibacilles à point de départ utérin. Régression rapide des signes de thrombo-phlébite sous traitement mixte : antibiotique et anticoagulant.

La corticothérapie au cours des septicémies a trois indications essentielles : l'état de choc qui se rencontre surtout dans les septicémies à germes gram négatif secrétant une endotoxine, les staphylococcémies et les endocardites à hémocultures négatives.

A l'exception de deux septicémies à streptocoques où l'emploi des corticoïdes a été justifié devant le traitement pénicillinique d'une endocardite greffée sur une aortite syphilitique et une intolérance veineuse à la Vancomycine, la corticothérapie a été réservée à 8 staphylococcémies graves, 8 septicémies à germes gram négatif, 2 endocardites à hémocultures négatives et une endocardite à streptocoque résistant au traitement.

Suivant l'état clinique du malade,la préférence a été donnée au Cortancyl ou à l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone.

Le Cortancyl a été prescrit 10 fois , parfois après quelques jours d' hémisuccinate I.V. ; chez l'adulte les doses maximales données ont été 40 et plus souvent 30 mg par jour avec une dose moyenne de 20 mg ; la durée moyenne du traitement a été de 3 à 4 semaines. L'hémisuccinate d'hydrocortisone a été prescrit 10 fois à des doses allant de 200 mg par jour à 25 mg par jour avec une dose moyenne de 50 mg ; la durée du traitement n'a jamais excédé 15 jours.

Dans un cas d'endocardite streptococcique avec localisation pleuropulmonaire traînante sous antibiotiques, la corticothérapie a entraîné une amélioration rapide des signes pulmonaires.

- SEM... Claude, 8 ans :

Cardiopathie congénitale connue depuis l'âge de 4 mois, étiquetée CIV en 1962.

En Mars 1963, à ORLEANS, lors d'une hospitalisation pour bilan cardiaque, on note des accès fébriles sans sueur ni frisson accompagnés de douleurs osseuses. Les hémocultures sont négatives ; aucun traitement n'est donné.L'enfant est envoyé dans le service du Prof. D'ALLAINES pour cathétérisme. Là on préfère, avant toute exploration cardiovasculaire, régler le problème infectieux et on transfert l'enfant dans le service du Prof. BASTIN le 9 Mai 1963.

A l'entrée : température à 37° 8, teint pâle, souffle systolique maximum au bord gauche du sternum du 2ème au 5ème espace intercostal, pôle inférieur de la rate palpable, pas de signes cutanés, grosses amygdales propres.

L'hémoculture isole un streptocoque mitis sur lequel Pénicilline, Streptomycine, chloramphénicol, Tétracycline et Erythromycine et leurs associations sont bactéricides.

Le 13 Mai l'enfant est mis à Pénicilline + Streptomycine 30 millions et 1 g par jour.

Le 16 Mai, l'enfant est apyrétique ; mais le 20 Mai, la température est à 39° ; à l'examen on note une lymphangite de la face interne de la cuisse droite, et un épanchement pleural droit (la radio ne montre qu'un foyer parenchymateux).

Devant l'échec des antibiotiques, on ajoute alors 10 mg de Cortancyl et on porte à 50 millions la dose de Pénicilline et à 1 g celle de Streptomycine. Dès le 25 Mai, la température est entre 37° 5 et 36° 8 ; la radio thoracique du 27 Mai montre une nette régression du foyer pulmonaire.

Le 7 Juin, la voie intraveineuse devient impossible et on remplace Pénicilline + Streptomycine par Erythromycine + Tétracycline 2 g de chaque par jour.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 8 juillet et la corticothérapie jusqu'au 5 Juillet; L'apyrexie persiste après l'arrêt de l'antibiothérapie et l'enfant quitte le service le 20 juillet 1963.

Conclusion :

Endocardite à streptocoque sensible à Pénicilline, Streptomycine, chloramphénicol, Tétracycline et Erythromycine et

leurs associations ; résistance clinique à l'association bactéricide Pénicilline + Streptomycine ; amélioration rapide par l'adjonction de Cortancyl.

Des deux endocardites à hémocultures négatives soumises au Cortancyl, l'une a guéri, l'autre est décédée.

Parmi les 8 septicémies à staphylocoques traitées par les corticoïdes, 6 étaient compliquées de thromboses veineuses, 3 sont décédées.

Les 8 septicémies à germes gram négatif ont compté 5 décès : 2 septicémies à pyocyaniques, une à colibacilles, une à serratia et une à protéus et 3 guérisons : 1 septicémie à protéus et 2 septicémies à aérobacter.

L'une d'elles, que nous résumons ici, a déjà été présentée devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en Février 1963 :

- LE LAN... Jean-Jacques, 8 ans 1/2 :

Le 20.10 61 intervention sous circulation extra-corporelle pour CIA avec retour veineux pulmonaire anormal : fermeture de la CIA par une plaque d'ivalon.

Réintervention 12 heures plus tard en urgence pour saignement auriculaire.

L'enfant reçoit, dès le 20, 10 millions de Pénicilline et 0,5 g de Streptomycine par jour, mais le 25 au soir la température est à 40° et l'enfant est transféré dans le service le 26 où 4 hémocultures isolent un aerobacter cloacae les 28 et 29 Octobre.

A l'examen on note: une splénomégalie, quelques fines taches purpuriques sur la face antérieure du thorax et la base du cou. L'enfant est abattu, polypnéique ; l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale.

L'antibiogramme montre que trois associations sont fortement bactéricides : Pénicilline + Kanamycine, Chloramphénicol + Kanamycine, Colimycine + Kanamycine.

Le traitement par Méthicilline et Streptomycine est arrêté au bout de 48 heures et remplacé par Colimycine + Chloramphénicol 5 millions + 0,50 g, puis Chloramphénicol + Kanamycine 0,75 g + 0,5-1 g par jour et enfin Pénicilline + Kanamycine 30-40 millions I.V. + 1 g IM par jour.

Après 13 jours de cette association et d'une apyrexie complète, on arrête le traitement craignant la toxicité de la Kanamycine pour la 8ème paire et on la remplace par la Colimycine 10 millions I.V. par jour.

Le 21 Novembre, alors que l'enfant est depuis une semaine sous Colimycine, des clochers thermiques entre 38° et 39° apparaissent ; les hémocultures restent négatives.

Le 30 Novembre, l'enfant est somnolent, vomit, mais l'examen neurologique normal ainsi que le liquide céphalorachidien.

Le 7 Décembre, survient une crise convulsive durant 30 minutes suivie d'une phase de coma et d'une parésie faciale droite.

Le 8 Décembre, on reprend à la même dose l'association Pénicilline + Kanamycine qui n'empêche pas la répétition des crises convulsives localisées à l'hémicorps droit.

Le 9 Décembre l'enfant est dans le coma.

On décide alors d'adjoindre au traitement antibiotique une corticothérapie par soludécadron : 1 ampoule de 4 mg IV entraîne une amélioration spectaculaire avec cessation le jour même des crises convulsives. Le lendemain, l'enfant dit quelques mots. Le 14, il réclame à boire et la température est à 37°.

A partir du 19, l'enfant recommence à parler et à lire.

Et dès lors,l'évolution est sans incident.

- la corticothérapie par soludécadron, puis cortancyl, à la dose initiale de 30 mg par jour, progressivement diminuée, est arrêtée le 2 Janvier 1962,
- le traitement antibiotique le 24 janvier 1962, et depuis le 17 janvier, seule la Pénicilline est continuée.

L'enfant quitte le service le 20 février 1962 avec à l'électro-encéphalogramme un foyer d'ondes lentes localisées dans la région occipito-temporale gauche et une atteinte bilatérale de la 8ème paire. Il n'a pas été revu depuis.

Conclusions :

Amélioration spectaculaire par la corticothérapie d'un état septicémique gravissime avec phénomènes convulsifs probablement en rapport avec une lésion infectieuse vasculaire.

Les vasopresseurs (Levophed surtout) ont été utilisés sans succès au cours de trois septicémies à germes gram négatif.

Les indications des tonicardiaques et des transfusions ont été banales.

Les portes d'entrée présumées ont été supprimées.

Les extractions dentaires au décours d'endocardite et sous couvert d'antibiotiques nous semblent souhaitables lorsqu'existent des foyers infectieux locaux.

L'amygdalectomie nous paraît également justifiée s'il y a un foyer infectieux amygdalien.

Le recours à la chirurgie est indispensable en présence de foyers profonds de suppuration dont les antibiotiques ne peuvent venir à bout. Nous y avons eu recours 11 fois devant : une rombophlébite pelvienne suppurée (hystérectomie avec ligature des veines hypogastriques), un abcès temporal à staphylocoque, un abcès de la fesse à staphylocoque, une ostéite vertébrale à staphylocoque, un abcès sous phrénique à streptocoque D, une suppuration abdominale à staphylocoque, un abcès de la région trochantérienne à protéus, quatre ostéites ou arthrites qui justifiaient la mise en place d'un plâtre.

Enfin, l'une de nos observations a posé, malheureusement trop tard le problème de la réintervention pour ablation de matériel synthétique au décours d'une endocardite survenue après intervention cardio-vasculaire répératrice.

PER... Reine, 23 ans :

Pentalogie de Fallot opérée le 25 Novembre 1960 sous circulation extra-corporelle :

- résection du rétrécissement infundibulaire pulmonaire,
- fermeture de la CIV par plaque d'ivalon;
- fermeture par un surjet de la CIA.

Dans les suites opératoires : moelena et hématémèses importants obligeant à une dévascularisation gastrique sous respiration assistée et transfusions.

L'existence de fièvre jointe à la présence de pyocyanique au niveau de la thoracotomie font transférer la malade dans le service.

Examen le 6.11.61 : souffle systolique intense entendu sur toute l'aire précordiale et dans le dos ; ni splénomégalie, ni signes cutanés, fièvre oscillante.

Les hémocultures sont négatives, mais la malade a été soumise à une antibiothérapie prolongée (Pénicilline 30 millions, en association avec Streptomycine, puis Novobiocine pendant 45 jours).

Un traitement par Colimycine et Hexacycline reste sans effet sur la fièvre ; même échec de la Flabelline.

Décès le 5.1.1962, dans un tableau d'oedème aigu du poumon au cours d'une insuffisance cardiaque.

Autopsie : au niveau de l'infundibulum pulmonaire existe un gros bourgeon d'allure fibrineuse qui obstrue presqu'entièrement l'infundibulum et la chambre de chasse. Il est long de 4,5 cms et s'insère à la partie inférieure de l'infundibulum au niveau de la crête supra-ventriculaire et sur la pastille d'ivalon oblitérant la CIV à sa partie antérieure. En bas et en arrière la patch d'ivalon à ses points distendus : insuffisamment serrés ou plutôt lâchés sous l'effort de la greffe.

Conclusion :

Syndrome fébrile dans les suites d'une intervention à coeur ouvert ; les hémocultures sont négatives. L'autopsie affirme le diagnostic d'endocardite avec implantation d'un bourgeon sur le matériel d'ivalon ; pas d'identification de germe.

CHIMIOTHERAPIE DES SEPTICEMIES

Nous allons maintenant étudier suivant la même classification bactériologique l'antibiothérapie des septicémies telle qu'elle est préconisée par un certain nombre d'auteurs depuis 1955 environ.

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES SEPTICEMIES A STREPCOQUES.

Il convient de séparer les endocardites à streptocoques hémolytiques très sensibles aux antibiotiques et en particulier à la pénicilline, des endocardites à streptocoques D souvent résistants.

SEPTICEMIES ET ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES HEMOLYTIQUES.

Depuis une dizaine d'années et l'existence des cinq antibiotiques classiques, le traitement des endocardites à streptocoques hémolytiques a peu subi de modifications : seule, sa durée a divisé, surtout entre 1958 et 1960 les auteurs en deux groupes.

Les antibiotiques continuent à être prescrits isolément dans un certain nombre de cas.

La pénicilline reste l'antibiotique de choix des streptococcémies. DORMER (195.), MORIN (1960), MANNIK et THEOBALD (1962), SANDERS (1963) ont publié quelques observations d'endocardites à streptocoques hémolytiques traitées par la pénicilline.

La dose journalière préconisée a progressivement augmenté : de 2 M pour SCHIRGER en 1956 WEDGWOOD KELLOW en 1957, CUTLER en 1958, BLUMENTHAL et BARRITT en 1960, à 4 M pour ENGER en 1961 et HEWITT en 1963, puis à 5 M pour HALL et LESSARD en 1957, 8 M pour CASSANO en 1962 et 12 M pour VOGLER.

La voie IM est jugée préférable par FINLAND (1953) et TUMULTY (1962) du fait des pics sériques de pénicilline qu'elle comporte et du danger de thrombose et de surcharge liquidienne de la voie IV. Mais TUMULTY considère la voie IV nécessaire pour les doses de l'ordre de 4 à 6M par jour.

La durée du traitement est de 4,6 ou 8 semaines pour HOLSON, HALL, WEDGWOOD, SANDLER, CUTLER, BLUMENTHAL, BARRITT, ENGER, TUMULTY et VOGLER. Pour KELLOW (1957), GERACI (1958) et HEWITT (1963) un traitement court de 10 à 14 jours est suffisant.

En 1956 QUINN a publié les premiers cas d'endocardites à streptocoques viridans ayant reçu de la phénoxyméthylpénicilline ou Pv par voie buccale. Il a ainsi traité pendant 5 ans et demi 27 endocardites dont deux par la seule Pv et 25 par l'association Pv-Streptomycine. Il a noté les concentrations sériques en Pv dosées à intervalle régulier pendant les 48 premières heures et ensuite à plusieurs reprises chez 12 malades. Il a également comparé chez 10 sujets les concentrations sériques après Pv et Pg.

Les résultats de cette expérimentation sont les suivants :

- la concentration en P après Pv par voie buccale est plus faible pendant les 90 premièr minutes.

- mais à la 1ère, 2ème, 3ème, 4ème heure la concentration en Pg se trouve multipliée par 1,7 et 2,8 chez les sujets absorbant la Pv toutes les 4 h.

En fait, il y a autant de variations suivant les sujets qu'avec la Pg. Les incidents notés ont été : quelques troubles digestifs mais chez des sujets recevant également du probénécide et une urticaire.

La dose de choix semble 7,2 M par jour, dose en rapport avec les travaux de HALL.

Depuis MARTIN (R.), SANTOS-BUCH, SANDLER, GERACI, GOODMAN, DOUJAK et HORTSMAN ont rapporté d'autres observations. CAMPEAU en 1961 a utilisé la phénéticilline potassium ou syncilline.

Nous avons relevé dans la littérature 21 cas d'endocardites à streptocoques viridans ou alpha hémolytiques traités par la Pv avec : 19 succès, 1 échec et un traitement interrompu par un accident vasculaire cérébral, sans que l'on puisse incriminer l'inefficacité du traitement.

Les doses quotidiennes sont en moyenne de 12 M ; GERACI donne des doses plus faibles de 4 à 6 M.

Le traitement est poursuivi 6 semaines environ par tous les auteurs, sauf GERACI qui le limite à deux semaines.

Il a comparé le pouvoir bactéricide du sérum après absorption de Pv, injection de Pg, de Pg et de Streptomycine, de Pg associée au probénécide et trouvé dans l'ensemble après Pv des taux supérieurs à ceux de la Pg et voisins de ceux notés avec les associations pénicilline G-Streptomycine et pénicilline G-probénécide.

SANTOS-BUCH en 1957 signale que la pénicillinémie est plus élevée lorsque la Pv est absorbée après les repas ; il note chez deux malades sur 6 des nausées et des vomissements. Il conclut que le traitement par la Pv est satisfaisant, mais exige

un contrôle régulier de la concentration sérique en pénicilline.

TUMULTY en 1960 et 1962 conseille de réserver la Pv pour la terminaison des traitements par la pénicilline parentérale qui deviennent difficiles à poursuivre.

En 1963, HEWITT propose 2 à 4 M de pénicilline IM ou 4,5 g à 6 g de Pv PO pendant 15 jours pour les streptocoques alpha et non hémolytiques dont la sensibilité à la pénicilline est comprise entre 0,02 et 2 U/ml.

Les succès obtenus par la pénicilline seule sont voisins de 70 % ; sur 441 cas d'endocardites colligées dans la littérature entre 1951 et 1962 : 294 ont guéri, soit 66 %. Il reste donc 30 % d'échecs dont les causes ont été recherchées dans une défaillance de la thérapeutique.

En 1955, HAMBURGER a étudié 5 souches de streptocoques isolées d'endocardites guéries et 3 provenant d'endocardites à rechutes. La CMI de la pénicilline est à peu près identique dans tous les cas ainsi que le temps de stérilisation des cultures en bouillon. L'auteur conclut que l'échec provient d'une concentration trop faible d'antibiotiques au niveau des végétations.

KAIPAINEN, en 1956 et 1957, et SCHAUB, en 1959, ont publié les résultats observés avec le traitement pénicillinique dans un nombre important d'endocardites et constaté qu'une certaine dose de pénicilline est nécessaire par jour et pendant une durée suffisamment longue.

Les cyclines, le chloramphénicol, l'érythromycine, qui ont été préconisés par quelques auteurs entre 1950 et 1954 n'ont pratiquement plus été utilisés depuis.

En 1956, DAVID a traité avec succès une endocardite à streptocoques viridans par la novobiocine à la dose de 2 g par jour durant 16 jours.

Et deux antibiotiques ont été expérimentés dans les

endocardites à streptocoques : la vancomycine et la ristocétine.

GERACI,en 1956, a étudié au laboratoire l'effet de la vancomycine sur des souches de streptocoques mitis isolées au cours d'endocardites. Les souches étaient inhibées au plus par 1,25 mcg/ml de vancomycine ; l'effet bactéricide était obtenu pour une dose d'antibiotique allant de moins de 0,312 à plus de 10 mcg/ml.

En 1958; KIRBY a testé 6 souches de streptocoques A et 23 souches de streptocoques viridans ; elles ont toutes été inhibées par 1 mcg/ml de vancomycine et la technique des subcultures n'a pas permis de mettre en évidence de croissance. Une endocardite à streptocoque viridans a été guérie par la vancomycine.

ROMANSKY en 1957 a utilisé la ristocétine dans le traitement de deux endocardites à streptocoques alpha hémolytiques. Le traitement préconisé est le suivant : 1,5 g-6 g/j de ristocétine en 2 à 6 injections pendant 10 à 24 jours. L'administration est IV dans 500 ml de sérum glucosé isotonique en 30 à 60 minutes.

Mais les associations d'anbibiotiques ont supplánté les antibiotiques isolés et en particulier l'association pénicilline-streptomycine.

C'est HUNTER en 1946 qui a montré que la streptomycine peu ou pas bactéricide in vitro et in vivo renforce considérablement l'activité de la pénicilline lorsqu'elle lui est associée.

Depuis 1953, GERACI,HALL, TOMPSETT, SCHAUB, HAMBURGER et VOGLER ont publié un certain nombre d'endocardites traitées par l'association pénicilline-streptomycine.

Endocardites à streptocoques hémolytiques traitées par l'association P + S :

Auteurs	Dose journalière de P	Dose journalière de S	Durée du traitement	Nbre cas	Résultats G	Résultats D	Résultats E
GERACI 1953	2, 4 M 2 M 1, 2 M	2,4 g 2 g 1 g	14 j	23 (1 DCD 2 mois + tard)	19	4	
GERACI 1955	2 M	2 g	14 j	23	21	2	
	contrôle du pouvoir bactéricide du sérum : P = 0,1/4 ou 1/16 ; P + S = 1/16 ou 1/32.						
HALL 1955	D.totale variable en moyenne : 24M	DT entre 15 et 20 g	12 j moy.	15	13 (dont 1 après rechute)	2	
TOMPSETT 1958	6 M	2 g	14 j	35	24 (+ 8 prop)		3 (en Tt)
GERACI 1958	2 M + probénécide dans 22 cas	2 g	14 j	26	22	4	
SCHAUB 1960	2-3 M	1-2 g	14 j	19	19		
HAMBURGER 1961	PV=3,6 g minim.	2 g	14-15 j	17	14	3	
VOGLER 1962	6-12 M	1-2 g	21 j	10	8	1	1

Sur 168 cas on note 140 guérisons, soit 88 %.

Les doses de pénicilline varient de 1,2 à 12 M par jour ; la posologie de la Pv est de 3,6 g par jour minimum.

L'association au probénécide est recommandée par GERACI.

La durée du traitement est pour tous les auteurs, sauf VOGLER qui conseille 3 semaines, de 14 jours.

En 1955, GERACI a contrôlé le pouvoir bactéricide du sérum après pénicilline et pénicilline-streptomycine ; dans le premier cas, il a trouve 0,1/4 et 1/16 et dans le second 1/16 et 1/32, démontrant bien la synergie de l'association.

En 1956 FRIEDBERG, dans la seconde édition de son ouvrage sur les affections cardiaques, recommande : pour les streptocoques non hémolytiques sensibles à 0,IU/ml ou moins de P : 2,4 M de P + 2 g de S par jour durant 2 semaines.

Pour les streptocoques hémolytiques : 6 M de P + 2 g de S durant 4 à 6 semaines.

Si le germe est résistant à plus de 2 U/ml de P, mais à moins de 5 U/ml : 15 à 25 M de P par jour.

S'il est résistant à plus de 5 U/ml de P : 50 à 100 M/jour.

Alors qu'HAMBURGER conseille : 9 M de P par jour en IM toutes les 4 heures associées à 1 g de S et 2 g de dihydrostreptomycine pendant 2 mois.

La même année, la Pv orale remplace la pénicilline injectable dans l'association pénicilline-streptomycine.

(R) MARTIN,(WJ) MARTIN, WALKER (1957), SANTOS-BUCH (1957), GOODMAN (1959), QUINN (1961) et CAMPEAU (1961) ont rapporté 18 cas traités 16 fois par l'association Pv + S et 2 fois par la combinaison phénéticilline-streptomycine avec 3 décès, une rechute guérie par l'association pénicilline injectable-streptomycine et 14 guérisons (les 2 cas traités par la phénéticilline sont décédés quelques mois plus tard).

Les doses de Pv prescrites varient avec les auteurs ; MARTIN et WALKER donnent 6 M/j pendant 14 jours ; SANTOS-BUCH 12 M durant 23 à 28 jours et complète dans 4 cas par la pé-

nicilline injectable ; QUINN prescrit 12 M ou 4,8 g/j pendant 2 semaines.

La dose de streptomycine est de 2 g dans tous les cas. En 1957, LESSARD, au Congrès de Médecine de Paris, propose : 1,2 à 2,4 M/j de pénicilline et 1 g de streptomycine durant 3 à 4 semaines pour les streptocoques viridans.

En 1958 TOMPSETT conseille de prolonger le traitement de 14 jours, qu'il a utilisé dans 35 cas, d'une à deux semaines de pénicilline seule ou de pénicilline-streptomycine. Il considère que l'intérêt de l'association réside essentiellement dans la prévention de la résistance à la pénicilline ou à la streptomycine.

FINLAND propose pour les streptocoques viridans sensibles à 0,2 U ou plus de P : IM toutes les 2 ou 3 h, 2 ou 3 semaines, puis toutes les 6 h durant le même temps en association avec 2 g puis 1 g de Streptomycine.

En 1959, MUNDT recommande : 8 à 12 M de pénicilline IM pendant 2 à 3 semaines, puis 2 M les 3 ou 4 semaines suivantes avec 2 g de Streptomycine les 3 premières et 1 g les trois dernières.

En 1960, TUMULTY conseille un traitement analogue pendant 6 à 8 semaines.

En 1961, LINDE donne, pour les streptocoques sensibles à 0,2 U/ml de P ou plus : IM de P IM toutes les 6 h pendant 3 à 4 semaines et 2 g de S pendant 2 à 3 semaines.

Le bilan de l'association pénicilline-streptomycine est supérieur à celui de la pénicilline seule. La statistique de KAIPAINEN établie en 1957 sur 47 cas d'endocardites lentes, donne 71,2 % de survivants au bout de 6 mois contre 55,2 % avec la pénicilline. Nous avons noté 88 % de guérison sur les 168 cas colligés. Il reste donc en moyenne 10 à 15 % d'échec avec l'association pénicilline-streptomycine, soit 10 à 15 % de moins qu'avec la pénicilline.

Toute combinaison entre un antibiotique du groupe I et un antibiotique du groupe II peut être active si elle est bactéricide in vitro et synergique en dépit des lois de JAWETZ. C'est ainsi que BISHOP, LLOYD, et SCHAUB ont rapporté quelques cas d'endocardites guéries par les associations P + E, S + E, P+S+A, P + T, T + E et S + T. SCHAUB a utilisé des associations de plusieurs antibiotiques : P + S + T dans 23 cas avec 16 guérisons, P + S + Sulf + T et P + T + Sulf.

SEPTICEMIES ET ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES D.

En dépit des nouveaux antibiotiques, les septicémies et endocardites à streptocoques D gardent un pronostic sévère.

Les antibiotiques isolés n'ont qu'un intérêt secondaire.

Le traitement pénicillinique a enregistré de nombreux échecs. Il mérite cependant d'être essayé à fortes doses ; c'est ainsi que MOORE en 1956 a publié un cas d'endocardite guéri par la pénicilline : 50 à 80 M/j pendant un mois ; avec ces doses la pénicillinémie a atteint 400U/ml de sérum.

Les antibiotiques courants n'ont eu que quelques succès isolés entre 1950 et 1954.

En 1957, ROMANSKY a utilisé la ristocétine aux doses citées plus haut dans 10 cas d'endocardites à entérocoques résistants plus ou moins à l'association P + S ; il a obtenu 9 guérisons certaines et une probable. Les incidents sur 15 cas ont été : 3 phlébites légères, 3 éruptions cutanées, 4 leucopénies passagères dont 2 chez des malades ayant reçu des doses excessives.

COSTE, en 1960, a rapporté une observation d'endocardite à streptocoques D guérie en 11 jours par la ristocétine,

alors que BERTOYE a observé un échec.

En 1958, KIRBY a testé 30 souches de streptocoques D vis-à-vis de la vancomycine ; toutes ont été inhibées par 1 à 3 mcg/ml de vancomycine qui a guéri une endocardite.

Les associations d'antibiotiques sont beaucoup plus intéressantes.

L'association P + S a été employée depuis 1956 par SCHIRGER, FROMENT, HALL, GERACI et KOENIG, dans 59 cas et a obtenu la guérison dans 44 soit dans 74 % des cas.

La dose moyenne de streptomycine a été de 2 g/j ; les doses de pénicilline ont progressivement augmenté de 6 M à 100 M IV au besoin associée au probénécide.

La durée du traitement a été de 3 semaines minimum et en moyenne de 6 semaines.

Endocardites à streptocoques D traitées par l'association P + S

Auteurs	Dose journalière de P	Dose journalière de S	Durée du Tt	Nbre cas	Résultats G	Résultats D	Résultats E
SCHIRGER 1956	6M IM ou IV	2 g	?	11 dont 6 mixtes	7	4	
FROMENT 1956	30-100M IV	2-3 g	3 à 6 sem.	11	10 ?	1	
HALL 1957	10-20M + prob.2g	2-1 g	6 sem.	5	5		
GERACI 1958	10-60M + prob.	2 g	6 sem ou +	13	11 (dont 1 après 2 rechutes)	2	
KOENIG 1961	20 M IV perf.	2g/3 sem. 1g/3 sem.	6 sem.	19	10	8	

En 1956, FRIEDBERG conseille : 6 à 75 M de P par jour associée à 2 g de S pendant 4 à 6 semaines.

En 1957, FINLAND recommande : IM de P IM toutes les 2 ou 3 h ou 20 M IV associée au probénécide et à 2 g de S les 3 premières semaines et à 1 g les 3 dernières. LESSARD propose : IOM de P et 1 g de S par jour.

En 1959, HUNDT donne : 20 M de P IV associée à 2 g de S les 3 premières semaines et 2 g de bénémide.

En 1961, LINDE se rallie au traitement de FINLAND.

En 1962, VOGLER conseille : 20 à 40 M de P par jour pendant 4 semaines combinée à 2 g de S les 2 premières semaines et 1 g les 2 suivantes.

Et en 1963, HEWITT : 10-20 M de P et 1 à 2 g de S durant 4 à 6 semaines.

L'association pénicilline-bacitracine a été préconisée par FINLAND et FRIEDBERG en 1956 ; celui-ci conseille 6 à 75 M de P et 60.000 U de bacitracine pendant 4 à 6 semaines.

En 1964, l'antibiothérapie des streptococcémies représentées essentiellement par des endocardites repose donc sur la pénicilline et l'association pénicilline-streptomycine aux doses conseillées par l'antibiogramme. Cependant, elles laissent encore 15 à 20 % d'échecs que les autres antibiotiques seuls ou en association réduisent peu. Mais, si l'on étudie les causes des décès, on voit que l'infection streptococcique en est responsable dans un faible pourcentage de cas et le fait des streptocoques D surtout ; l'insuffisance cardiaque compliquant une insuffisance aortique majeure est la cause la plus fréquente des décès au cours de l'endocardite lente. La précocité du traitement reste en définitive le facteur essentiel d'amélioration du pronostic chez des malades traités correctement souvent après plusieurs mois d'évolution.

ANTIBIOTHERAPIE DES SEPTICEMIES A STAPHYLOCOQUES.

Les staphylococcémies ont posé, entre 1955 et 1960 un problème thérapeutique du fait de l'inefficacité de la plupart des antibiotiques quelques mois après leur commercialisation. Mais depuis 3 ans et l'apparition des pénicillines synthétiques, résistantes à la pénicillinase, le clinicien dispose d'agents antistaphylococciques actifs.

Les grandes variations de sensibilité des staphylocoques expliquent que les antibiotiques isolés puissent être bactéricides.

La pénicilline obtient encore des succès : BRENNER et SPINK en 1956, GERACI en 1958, DOUJAK en 1959 avec la Pv, LISAN en 1960 et OLSSON en 1961 ont publié une dizaine de cas de guérison de septicémies ou d'endocardites par la pénicilline seule.

En 1956, FRIEDBERG, dans la 2ème édition de son ouvrage sur les affections cardiaques conseille pour les staphylocoques pénicillinosensibles : 2, 4 M de pénicilline par jour pendant 4 à 6 semaines.

En 1957, HALL propose : pour les staphylocoques sensibles à moins de 2 U/ml de P : 20 M minimum IM ou IV par jour sous forme de pénicilline procaïne associée à 2 g de bénémide.

Et KELLOW : 40 M par jour.

Pour les staphylocoques sensibles à 0,5 mcg/ml ou moins de P : 4,8 M/j.

MELTON donne : 50 M de P IV par jour associée au probénécide et au mieux à 2 g de streptomycine pendant 5 à 6 semaines, alors que LESSARD commence par : 2 à 5 M de pénicilline par jour.

En 1958, FINLAND, devant une endocardite à staphylocoques, juge nécessaire de donner : I M de pénicilline toutes les

2 ou 3 h associée au bénémide pendant 6 semaines.

Et MEADE recommande : 2 à 5 M de pénicilline par jour en IM discontinue durant 2 à 3 semaines dans les septicémies sans complication et 4 à 6 semaines à partir de l'amélioration dans les endocardites.

En 1959, COHEN conseille : 6 à 8 M par jour pendant 6 semaines quand le staphylocoque est sensible à 0,5 U/ml de pénicilline ; s'il est résistant, il reste la possibilité de donner la pénicilline à fortes doses.

HASSAL prescrit en urgence : 50 M et quelquefois 100 M en IV pendant 3 à 4 semaines minimum.

En 1960 TUMULTY propose, pour les staphylocoques sensibles, 40 à 60 M de P par jour en IV associée au bénémide.

En 1961, LINDE : si le staphylocoque est sensible à I U/ml de P : I M toutes les 2 ou 3 h pendant 6 semaines avec 2 g de probénécide, et au besoin 2 g de vancomycine IV ou de Kanamycine IM.

Et en 1963, HEWITT conseille : 10 M de Pg par jour si le staphylocoque n'est pas producteur de pénicillinase.

Les antibiotiques bactériostatiques et en particulier les cyclines sont rarement prescrits seuls.

Cependant, LISAN en 1960 a rapporté 3 cas de guérison par le chloramphénicol et la tétracycline ; et CUTLER en 1958 a eu un succès avec la tétracycline dans un cas d'endocardite.

En 1956, HAMBURGER recommande, pour les staphylocoques résistants à la pénicilline, la tétracycline seule à la dose de 4 g par jour durant 6 semaines.

En 1957, HALL et KELLOW prescrivent la tétracycline si le germe est sensible à 4 mcg ou moins par ml à la dose de : 7 mg/kg IV toutes les 3 ou 4 h ou de 30 mg/kg PO et le chloramphénicol à la dose de 6 puis 4 g/j PO.

L'érythromycine est donnée, seule, par ROMANSKY et JOHNSON : le premier traite 5 septicémies à staphylocoques sensibles à 1 mcg ou moins d'érythromycine par ml par : 0,3 à 0,5 g toutes les 4 h durant 6 à 21 jours et note un échec. JOHNSON guérit une endocardite lente par l'érythromycine à la dose quotidienne de 3 puis 2 g PO pendant 6 semaines.

Une dose quotidienne de 4 g paraît nécessaire à KELLOW.

Les premiers résultats de la novobiocine dans le traitement des staphylococcémies ont été publiés en 1956 par : (R) MARTIN, DAVID (WJ) MARTIN et NICHOLS.

(R) MARTIN a guéri un malade par la novobiocine associée à la pénicilline et à la streptomycine : la dose totale de novobiocine administrée a été de 150 g.

DAVID a observé 3 rémissions avec 2 g de N pendant 10 et 12 jours dans 2 cas et par l'association novobiocine-pénicilline dans le troisième.

MARTIN (WJ) rapporte 1 observations de septicémies traitées par la novobiocine.

La novobiocine est prescrite à la dose de 2 g/j dans les 7 premiers cas et de 3 g/j dans les 5 derniers.

- 2 fois une intolérance a fait interrompre le traitement,
- 1 échec a été dû à une résistance apparue en cours de traitement ; la guérison a été obtenue par l'association érythromycine-streptomycine,
- 5 malades ont guéri et 4 ont vu leurs hémocultures devenir négatives en 72 h.

La durée du traitement varie dans les cas guéris de 14 à 6 jours. En 1959, SILVERTHORNE guérit une septicémie avec ostéite vertébrale par 2 g/j de novobiocine pendant 7 semaines. Il note une réaction d'intolérance avec fièvre et éruption urticarienne qui disparaissent spontanément alors que le traitement est poursuivi à la même dose.

Enfin, SCHIRGER a, sur 6 septicémies traitées entre 1955 et 1956 : 5 succès. Mais CHABBERT en 1958 voit apparaître dans 3 cas de septicémies sur 4 recevant de la novobiocine,une résistance à cet antibiotique qu'il soit donné seul ou en association avec la streptomycine, et dans un cas une résistance simultanée à streptomycine et novobiocine, et conclut à l'intérêt de toujours associer la novobiocine, mais à un antibiotique autre que la streptomycine.

La ristocétine a été employée par ROMANSKY en 1957 à la dose de 1,5 g à 6 g/j en IV : 2 à 6 injections par jour dans 500 ml de glucosé isotonique en 30 à 60 minutes pendant 10 à 14 jours. Il rapporte une endocardite à staphylocoques traitée avec succès par 6 g/j durant 18 jours.

En 1958, WEBER traite deux endocardites par la ristocétine et l'association ristocétine-érythromycine pendant 15 jours ; il obtient 2 guérisons avec 4 et 2 g/j

BUSH l'utilise dans 3 cas à raison de 25 mg/kg, soit 3 g chez l'adulte dans 500 ml de sérum glucosé en deux injections matin et soir ; il a 2 résultats favorables.

La même année, RANTZ et JAWETZ concluent de leur expérience dans 3 septicémies soldée par un échec que la ristocétine est seulement bactériostatique.

En 1960, MORIN guérit une endocardite par 1,2 g et 3 g/j de ristocétine combinée les 7 premiers jours à 2 g de tétracycline.

CATHALA a 2 succès dans 2 septicémies de l'enfant ayant reçu 1 g/j de ristocétine durant 8 jours.

CAMPANO donne dans une endocardite 3 puis 2 g de ristocétine pendant 24 j et obtient la guérison.

En 1962, OLSSON traite avec succès par la ristocétine 2 endocardites avec 3 et 6 g/j durant 42 jours dans un cas et 3-4 g durant 25 jours dans l'autre. GERACI en 1958 et MEADE

en 1959 recommandent la ristocétine dans les endocardites à staphylocoques.

La Kanamycine a été utilisée en 1958 par DUKE et RILEY. Le premier a traité 4 septicémies à staphylocoques dont une endocardite par la kanamycine seule jusqu'à une dose totale de 9 g, 27 g, 16 g et 7,5 g en 44, 18, 10 et 5 jours. Un malade est décédé, deux ont guéri. Un n'a pas été amélioré. RILEY a eu une guérison après 7 jours de Kanamycine à la dose de 15 mg/kg/j.

MEADE (1959) et TUMULTY (1960) conseillent l'emploi de la kanamycine pour le second en association avec la novobiocine et jusqu'à une dose maximale de 20 g.

La vancomycine a fait preuve dès ses essais d'une action antistaphylococcique nette. WALLACE (1956), WILSON (1957), DAVIS (1958), GERACI (1958 et 1962), EHRENKRANTZ (1960) WAISBREN (1960), LOURIA (1961) et KIRBY (1963) ont rapporté des observations de staphylococcémies et d'endocardites staphylococciques traitées par la vancomycine. KIRBY en 1963 en a colligé 121 cas. La dose quotidienne de vancomycine est en moyenne de 1,5 g à 3 g administrée par voie veineuse pendant 3 semaines environ.

Les résultats sont les suivants : 79 guérisons, soit 65 % ; 25 améliorations et 17 décès.

KIRBY a étudié en 1958, 1960 et 1963 l'action antistaphylococcique de la vancomycine. Il insiste sur ses avantages : antibiotique bactéricide donnant de fortes concentrations dans le sérum et les tissus, résistance lentement développée, activité uniforme, sur tous les staphylocoques.

Il a traité de septembre 1957 à Avril 1959 33 cas de septicémies par la vancomycine ; elle est donnée par voie veineuse dans 100 à 200 ml de sérum glucosé à 5 % en 30 Minutes.

La majorité des malades a reçu 1 g toutes les 12 h pendant une semaine minimum, puis 1 g/j ; la dose quotidienne

n'a jamais dépassé 2 g. La durée du traitement a été de 6 à 35 jours.

Résultats : 20 guérisons, 6 améliorations et 7 échecs. Mais il faut noter qu'il s'agissait souvent de sujets dans un état très grave et que l'amélioration clinique s'est produite rapidement en 24 à 48 h ; un malade n'a même eu que deux doses car il a gardé de fortes concentrations en vancomycine pendant 5 à 6 jours.

Enfin, quelques incidents ont été observés : intolérance veineuse et cutanée, mais ni toxicité rénale, ni apparition de résistance au cours du traitement.

GERACI, qui partage l'opinion de KIRBY sur la vancomycine, a traité 19 endocardites par cet antibiotique ; il a eu 13 guérisons, soit dans 70 % des cas. Il a étudié chez 6 malades la concentration sérique en vancomycine et le pouvoir bactéricide du sérum. La première a été de 2 à 20 fois supérieure à la concentration bactéricide in vitro et le pouvoir bactéricide plus faible de 1/8, 3 et 6 h après l'injection IV de vancomycine.

En 1961 LOURIA a rapporté 5 cas traités par la vancomycine ; 2 endocardites et 3 septicémies. La dose journalière moyenne a été de 3 g durant 4 et 16 jours chez les 2 mélades guéris. La concentration sérique a varié de 12,5 à 100 mcg/ml et le pouvoir bactéricide du sérum de 1/8 à 1/128.

En 1962, OLSSON a guéri une endocardite avec 3 puis 2 g/j de vancomycine pendant 69 jours ; il obtient une concentration sérique de 200U/ml au bout de 12 h.

SOUCHON et MEADE en 1959 et TUMULTY en 1960 conseillent la vancomycine seule ou en association avec la novobiocine.

Enfin, GOUFFAULT en 1956 a obtenu la guérison d'une endocardite staphylococcique par la magnamycine à la dose de 1 g/j pendant 24 jours et EISENBERG en 1960 a guéri par la leucomycine 3 staphylococcémies traitées par 0,8 g à 3,2 g/j avec une dose totale de 110 g4,23,8 g et 138 g.

Quatre auteurs à notre connaissance ont utilisé avec succès la fucidine : PENMAN, CUSACK et SCOWEN en 1962 et ALEXANDER en 1963.

Le malade de PENMAN a reçu 3 g puis 1,5 g de fucidine par jour associée à 1 g de novobiocine pendant 5 semaines. Celui de CUSACK a pris 1,5 g de fucidine parjour pendant 2 mois. SCOWEN a donné 1,5 g de fucidine et 12 M de pénicilline durant 5 semaines et ALEXANDER a associé la fucidine à la pénicilline (12 M) et à la méthicilline (6 et 12 g/j).

La staphylomycine a été utilisée en association par MOLLARET et Coll. chez 6 malades dont 3 sont décédés.

Un grand nombre d'associations d'antibiotiques ont été essayées dans le traitement des staphylococcémies.

Les associations à base de pénicilline ont été les plus utilisées. La combinaison P + S a été proconisée par : SPINK (1956), (R) BASTIN (1957), MELTON (1957), (R.) MARTIN (1957), GERACI (1958), MANDEL (1958), MEADE (1959), DOMART (1960), LISAN (1960), WORMS (1960), VERLIAC (1961), PESNEL et VOGLER (1962) ...

SPINK, MELTON,MANDEL , GERACI et LISAN ont traité 13 cas d'endocardites staphylococciques avec succès par : 2 à 50 M de pénicilline G ou de pénicilline procaïne et 1 à 2 g de streptomycine, parfois associées au bénémide, pendant 2 à 6 semaines.

En 1957, MELTON conseille : au moins 50 M de P par jour et 2 g de S associées à 2 g de probénécide pendant 5 à 6 semaines.

(R) BASTIN recommande de ne jamais utiliser un antibiotique seul même s'il est bactéricide et si l'antibiogramme le révèle efficace, et considère que l'association P + S reste la plus bactéricide : pour la durée du traitement, aucun critère de guérison, donc s'en tenir "à une attitude thérapeutique par-

faitement codifiée" et "ne pas hésiter à prolonger le traitement au moins un mois au-delà d'une guérison clinique apparemment complète".

En 1958, GERACI donne ; si le staphylocoque est sensible à I U/ml de pénicilline : 4 à 6 M/j IM associée à 1 à 2 g de streptomycine et à 2 g de probénécide ; ces doses deviennent 30 à 50 M de pénicilline IV associée à 1 à 2 g de streptomycine si le germe résiste à I U/ml de P.

En 1960, DOMART propose : 10 à 40 et 50 M de pénicilline IV + 1,5 g de streptomycine.

FRIEDBERG, GERACI et WISE ont insisté sur l'intérêt de l'association P + Bac. Le premier propose, avec les staphylocoques pénicillinorésistants : 10 M de pénicilline et 60.000 U de bacitracine durant 4 à 6 semaines. Les deux derniers conseillent : 80.000 à 100.000 U de bacitricine pendant 6 semaines. TUMULTY, en 1962, se range à leur avis.

Les combinaisons P + antibiotique bactériostatique sont très nombreuses. L'association P + C est recommandée par : HAMBURGER (1956), MARTIN (1957), COHEN (1959), DOMART et WORMS (1960) à condition que le staphylocoque soit sensible au chloramphénicol.

L'association P + E est défendue par : FRIEDBERG (1956), G GERACI (1958), WISE et COHEN (1959), DOMART et WORMS (1960), VERLIAC (1961), PESNEL et VOGLER (1962).

L'association P + N est proposée par COHEN en 1959.

Les associations P + V et P + K par TUMULTY en 1962.

Et l'association P + Ol par DOMART en 1960.

Les doses d'antibiotiques conseillées sont celles couramment admises . La streptomycine, que tousles auteurs interdisent formellement de prescrire isolément est, en revanche, préconisée en association avec C, T, A et E par MARTIN en 1957,

avec C, T, E et N par FINLAND en 1958, avec un antibiotique du groupe II par WORMS en 1960 et LINDE en 1961. Ceci ne met cependant pas à l'abri de l'apparition d'une résistance au cours du traitement surtout avec la novobiocine et l'érythromycine ; et FULLERTON en 1956 a rapporté un cas de résistance combinée à la streptomycine et l'érythromycine observée lors du traitement d'une septicémie par ces antibiotiques.

hAMBURGER en 1956, KELLOW en 1957, TUMULTY et WORMS en 1960, LINDE en 1961 proposent les associations : Bac + E et Bac + N.

Les associations entre deux antibiotiques du groupe II de JAWETZ augmentent régulièrement avec l'apparition des nouveaux antibiotiques ; FINLAND (1958), MELTON et CUPPLES (1957), MEADE et HASSAL (1959), TUMULTY (1960), LINDE (1961) en ont utilisé ou proposé un certain nombre : C + T, T + E, T + N T + Ol, N + V, N + E...

C'est à propos du traitement des staphylococcémies que les associations de plus de deux antibiotiques ont été préconisées.

DALTON (1956), SPINK (1956), LOISEAU (1957), RANTZ et JAWETZ (1958), WILSON (1958), SHUBIN (1958), CUTLER (1958), LINDE (1960) et JAWETZ (1962) y ont eu recours. Ces associations comportent le plus souvent 3 antibiotiques bactériostatiques, l'association pénicilline-streptomycine et un antibiotique bactériostatique ou la pénicilline et deux antibiotiques bactériostatiques ; dans quelques cas, 4 ou 5 antibiotiques.

Les résultatssont très variables, mais dans l'ensemble les pourcentages de succès et d'échec sont voisins.

JAWETZ, en 1962, à propos d'une statistique de 14 endocardites staphylococciques, a vanté les mérites des associations de plusieurs antibiotiques, mais n'en a donné aucune justification.

Et l'unanimité est loin d'être faite sur la valeur de cette thérapeutique comme en témoigne cette phrase de TUMULTY dons le journal de Médecine et Hygiène de Genève (1960) : "On a bien tort de croire que l'association de plusieurs antibiotiques est utile en cas d'infection à staphylocoques pénicillinorésistants".

Depuis Septembre 1960, date d'apparition de la méthicilline, les pénicillines synthétiques résistantes à la pénicillinase représentent les agents essentiels du traitement des infections staphylococciques graves.

FINLAND vient d'analyser les résultats observés avec les nouvelles pénicillines dans un excellent article paru dans le New England Journal of Medicine de Novembre 1963. Il étudie les effets de la méthicilline, de l'oxacilline, de la cloxacilline et de la diphenicilline dans le traitement des staphylococcies. Nous en retiendrons les données concernant les septicémies et les endocardites.

Sur 170 cas de septicémies traitées par la méthicilline dans 21 centres dont 37 au Boston City Hospital, un tiers environ sont décédés.

En 1962, FINLAND avait déjà rapporté 10 cas de septicémies et endocardites ayant reçu de la méthicilline à la dose moyenne de 6 à 8 g par jour ; 9 sur 10 étaient décédés. Mais un avait été traité moins de 24 h, 3 avaient reçu d'autres antibiotiques et 6 seulement avaient eu une durée de traitement suffisamment longue pour quel'on puisse juger de l'effet de l'antibiotique.

Parmi 12 observations d'endocardites traitées par la méthicilline par HEWITT, YOW et NASSER, DOUTHWAITE, ALLEN et FINLAND, les doses quotidiennes varient de 3 à 12 g avec un chiffre moyen de 6 g et la durée du traitement va de 21 jours à plus de 192 chez les sujets malades guéris ou encore en traitement L'importance de la dose est bien démontrée par 2 cas de Gold

dont les hémocultures étaient positives avec 6 g de méthicilline par jour et dont la guérison n'a été obtenue qu'avec une dose double. La bonne tolérance de l'antibiotique est affirmée par l'observation de YOW où le malade a déjà reçu 10 kg de méthicilline et prend 45 g par jour actuellement.

FINLAND A TRAITE AVEC SUCCES PAR L'oxacilline 2 endocardites et 11 septicémies sur 25, soit 64 % ; 3 ont eu moins de 24 h de traitement, 16 ont reçu l'antibiotique pendant un temps suffisamment long pour que l'on puisse juger de son action et 6 d'autres antibiotiques en association avec l'oxacilline. Les deux endocardites ont guéri : l'une avec 12 g puis 8 g IM par jour pendant 9 jours au début du traitement, puis 8 g PO pendant 21 jours ; l'autres avec 228 g en 20 jours.2 septicémies ou endocardites survenues dans les suites d'interventions cardio-vasculaires ont reçu 381 et 162 g en 42 et 21 jours.

La dose moyenne d'oxacilline paraît être 6 g par jour en IM associée au besoin à 2 g de bénémide ;elle doit être augmentée à 9 et 12 g dans les cas graves telles les endocardites.

La cloxacilline, très voisine de l'oxacilline, n'a pas été utilisée par FINLAND qui rapporte 17 cas traités en Angleterre avec 7 guérisons ou améliorations.

Quant à la diphénicilline, il est difficile de juger de son action, car elle n'a été donnée que dans des cas très graves.

ALLEN a traité par la méthicilline entre Août 1960 et Mai 1961, 22 septicémies à staphylocoques ; la dose quotidienne a été de 6 g chez l'adulte en injection ou perfusion IV ou en IM pendant 3 semaines en moyenne. Résultats : 16 guérisons, 5 échecs, 4 décès par infection ou avant que le traitement n'ait agi et une intolérance.

En France (R) BASTIN, COSTE, CHIMENES, CHARMASSON et (M) MARTIN ont rapporté plusieurs cas de guérison par la méthicilline en association dans les observations de CHIMENES et de COSTE avec la staphylomycine.

KIRBY donne l'oxacilline à la dose de 4-5 g par jour et WHITE obtient avec 3 g/j la guérison de 3 endocardites traitées pendant 7, 18 et 20 jours. Mais DAIKOS constate au cours du traitement par la méthicilline et l'oxacilline de deux endocardites staphylococciques l'apparition d'une résistance à ces deux antibiotiques dont les CMI sont supérieures à 25 mcg/ml pour la méthicilline et à 6 mcg/ml pour l'oxacilline.

Alors que depuis 1948 le clinicien n'avait que des agents antistaphylococciques variables dans leur activité, il dispose en 1964 d'antibiotiques uniformément actifs.

Les pénicillines synthétiques : la méthicilline et plus encore l'oxacilline ont une action antistaphylococcique nette qui justifie leur emploi dans le traitement des septicémies et des endocardites, tandis que la cloxacilline et la diphénicilline semblent moins efficaces. Leur absence de toxicité et leur administration orale en font des antibiotiques de choix des infections les plus sévères. Mais la pénicilline G est encore conseillée lorsque le germe y est sensible.

La streptomycine ne saurait s'employer qu'en association surtout avec les pénicillines.

La kanamycine, la ristocétine et surtout la vancomycine, très actives, voient leurs indications limitées par leur toxicité pour la 8ème paire, le rein et la moelle.

Toutefois, ces antibiotiques ne dispensent pas d'un traitement prolongé de plusieurs semaines qui reste indispensable en matière de staphyloccocémies et d'un antibiogramme bactéricide.

ANTIBIOTHERAPIE DES SEPTICEMIES A ENTEROBACTERIES.

Les entérobactéries sont à l'origine d'un certain nombre de septicémies et d'endocardites ; si l'on se réfère à la statistique établie en 4 ans dans le service du Pr BASTIN sur les 158 cas, 23 , soit 14 % étaient dus à des entérobactéries. Le colibacille, le protéus, le pyocyanique et l'aérobacter sont les germes les plus souvent en cause.

Avant d'étudier les résultats obtenus par l'antibiothérapie dans ces infections, il faut tenir compte de certains faits :

- les septicémies à colibacilles guérissent spontanément avant les antibiotiques dans un nombre appréciable de cas,
- les bactériémies sont très fréquentes et peuvent être prises quelquefois à tort pour des septicémies,
- le collapsus de survenue brutale n'est pas toujours jugulé et grève le taux de mortalité,
- enfin le nombre des endocardites est en nette augmentation par rapport au nombre des septicémies.

La streptomycine a été le premier antibiotique actif sur les entérobactéries. Depuis 1951 l'existence des cyclines, du chloramphénicol, puis de la polymyxine B permet de choisir entre plusieurs possibilités thérapeutiques. Les associations comportant la streptomycine et une cycline ou le chloramphénicol sont préconisées par FRIEDBERG (1956), GERACI (1958), ABOULKER et LINDE (1960), Mc HENRY (1962) : les doses conseillées sont 2 g de streptomycine et 3 à 4 g de cyclines ou de chloramphénicol par jour. LINDE et Mc HENRY recommandent en cas d'échec les associations polymyxine-chloramphénicol et polymyxine-kanamycine. FRIEDBERG y adjoint même la néomycine à la dose de 1 à 2 g par jour. La durée du traitement varie de 4 à 6 semaines.

Mais il existe des différences dans le traitement antibiotique suivant le germe responsable de la septicémie.

SEPTICEMIES A COLIBACILLES.

Avant l'ère des sulfamides, la mortalité des septicémies à colibacilles était de 32 à 40 % ; en 1962 elle est, suivant Mc HENRY, de 19 %.

Nous avons colligé dans la littérature 121 cas de septicémies à colibacilles et 3 cas d'endocardites depuis 1955. La streptomycine, les cyclines et le chloramphénicol seuls ou plus souvent en associations en sont les antibiotiques de choix.

Ils sont prescrits seuls dans la moitié des cas environ :

- SPITTEL dans une statistique de 1956 groupant 59 cas en a traité 32 par un seul antibiotique avec 28 succès,
- KOCH (1956) : sur 10 cas ayant reçu un seul antibiotique et essentiellement l'auréomycine a eu 3 décès,
- Mc HENRY (1962) chez 13 malades en a eu 4,

alors que les associations d'antibiotiques ont donné à :

- SPITTEL (1956) : 24 succès sur 27 malades,
- Mc HENRY (1962) : 25 sur 30,
- et TALBOT : 8 sur 8.

La polymyxine B, la néomycine, la kanamycine et les sulfamides ont été utilisés dans quelques cas par GERACI (1958), TAPIE (1959) et Mc HENRY (1962). La colimycine n'a jamais été prescrite dans les observations que nous avons relevées.

Les résultats sont les suivants : sur 121 septicémies 17 décès soit 14 %, une endocardite sur trois est décédée.

En 1959, FINLAND propose la streptomycine ou la polymyxine en association avec la tétracycline ou le chloramphénicol.

L'année suivante TUMULTY, citant PETERSDORF préconise dans le traitement des endocardites à colibacilles : la streptomycine, la kanamycine ou le chloramphénicol à la dose de 2 g pour les premiers en IM ou IV et de 4 g en IV pour le troisième. Dans un deuxième article en 1962 il insiste sur l'intérêt de la streptomycine, de la kanamycine, de la colimycine, de la polymyxine et surtout de la pénicilline à fortes doses.

HEWITT en 1963 conseille : le chloramphénicol, la tétracycline ou la kanamycine.

SEPTICEMIES A PROTEUS :

Nous avons relevé 38 cas dans la littérature : 5 fois seulement la variété était précisée et 3 fois seulement il s'agissait de protéus mirabilis ; ces détails ont leur intérêt, pour le choix des antibiotiques.

La guérison a été obtenue chez 32 malades sur 38.

- DUKE (1958) et TALBOT (1962) ont traité avec succès 3 malades par la kanamycine à la dose de 1,5 g par jour pendant 16 jours pour le premier.
- ALDRIDGE (1960) et TALBOT (1962) en ont guéri deux autres par le chloramphénicol.
- Mais NICHOLS (1956) n'a observé qu'une amélioration avec 3 g de novobiocine par jour durant 8 jours.
- 7 malades de SPITTEL (1956) ont réagi favorablement à la combinaison tétracycline-streptomycine : 3 g PO ou 1 g IV pour le premier et 2 g IM pour le second pendant 10 jours en moyenne,
- et Mc HENRY (1962) a traité 11 malades : 10 par associations d'antibiotiques avec 8 guérisons et 2 décès et 1 par polymyxine B avec un résultat favorable.
- Enfin, deux malades de MARTIN (1962) atteints de septicémies à proteus mirabilis ont évolué favorablement sous pénicilline-streptomycine et pénicilline-kanamycine.

Les traitements préconisés par la majorité des auteurs sont peu différents :

GERACI en 1958 recommande l'association pénicilline-chloramphénicol durant 4 à 6 semaines.

TUMULTY en 1960 et 1962 conseille le chloramphénicol à la dose de 4 g/j pour la plupart des souches, la pénicilline 30 M/j IV pour le protéus mirabilis, mais aussi la streptomycine, la kanamycine, la néomycine, la polymyxine B et la colimycine.

Mc HENRY, la même année,propose l'association pénicilline-streptomycine et MARTIN, à propos de 2 observations, déclare que 3 antibiotiques sont à retenir pour le traitement des septicémies à protéus mirabilis : la pénicilline, la streptomycine et la kanamycine (la penbritine étant encore à l'étude); mais il faut les employer à fortes doses, à la limite de la toxicité pour la kanamycine et la streptomycine.

SEPTICEMIES A AEROBACTER :

Aerobacter aerogenes, aerobacter cloacae et paracolon ont été responsables de 61 septicémies et de 2 endocardites relevées dans la littérature depuis 1954 ; 16 malades, soit 24 % sont décédés dans le premier groupe. Certains n'ont reçu qu'un seul antibiotique.

Dans 3 cas de septicémies MARTIN et SPITTEL n'ont donné que la streptomycine et ont eu deux échecs.

9 malades de MARTIN et SPITTEL et 7 de KOCH, 2 de Mc HENRY et 1 de VIC DUPONT ont reçu la seule tétracycline à une dose et pendant une durée nons précisées : 5 sur 19 sont décédés.

Un malade de KOCH a guéri par le chloramphénicol.

Et deux autres par l'auréomycine.

La polymyxine B a eu une action favorable dans 3 cas de MARTIN et SPITTEL, mais a échoué chez deux malades de Mc HENRY.

La kanamycine, enfin, a guéri un malade de Mc HENRY.

Parallèlement, 27 malades de SPITTEL (1956) et Mc HENRY (1962) ont été traités par une association d'antibiotiques : le plus souvent streptomycine-tétracycline : 5 seulement sont décédés.

Les antibiotiques préconisés par MARTIN et SPITTEL (1956), TUMULTY (1960) et HEWITT (1963) sont l'association streptomycine-tétracycline (2 g IM + 3 g PO), la streptomycine, la kanamycine, la tétracycline ou le chloramphénicol.

SEPTICEMIES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

Les septicémies et surtout les endocardites à pseudomonas aeruginosa prennent une place importante comme en témoignent les chiffres suivants : 24 septicémies et 13 endocardites colligées dans la littérature entre 1954 et 1962, dont 12 endocardites depuis 1957 ; 7 parmi celles-ci sont survenues après une intervention cardio-vasculaire. Résultats : 5 décès sur 24 septicémies, soit 20 % et 4 sur 13 endocardites, soit 33 %.

La streptomycine, l'auréomycine, le chloramphénicol et la pénicilline ont à leur actif autant de guérisons que d'échecs.

Les combinaisons P + S, T + C et T + S ont obtenu la guérison de quelques cas. Et surtout, la polymyxine B figure parmi les antibiotiques dans 17 observations sur 31 ; mais elle n'a entraîné la guérison que 6 fois et 2 fois chez des malades ayant subi une intervention avec ablation d'un matériel infecté en même temps que l'administration de polymyxine B.

Cependant, FRIEDBERG en 1956, GERACI en 1958, TUMULTY en 1960, Mc HENRY en 1962 et HEWITT en 1961 conseillent la polymyxine B à 1 dose de 2 à 5 mg/kg/j ainsi que la néomycine, la tétracycline, la streptomycine à fortes doses, la kanamycine et la colimycine.

SEPTICEMIES A SALMONELLES (autres que Eberth, Para A et B) :

Nous avons relevé dans la littérature 3 endocardites et 4 septicémies à salmonelles depuis 1956.

2 endocardites ont guéri : l'une par la kanamycine à la dose de 2 g/j en IM durant 5 semaines, l'autre par l'association pénicilline-polymyxine. Les 3 septicémies, qui ont évolué favorablement, ont été traitées 2 fois par l'association streptomycine-tétracycline et une fois par la streptomycine seule.

Donc, aucune guérison n'a été obtenue par le chloramphénicol, que FINLAND (1959) et LINDE (1962) préconisent cependant dans les endocardites à salmonelles.

SEPTICEMIES A AUTRES ENTEROBACTERIES :

Elles sont beaucoup plus rares.

Septicémies à bacilles de Friedlander :

En 1960, TUMULTY, citant PETERSDORF recommande : la streptomycine, la kanamycine ou le chloramphénicol à la dose de 2 g pour les premiers en IM ou IV et de 4 g IV par jour pour le troisième.

En 1963, HEWITT préconise dans les endocardites : le chloramphénicol, la tétracycline ou la kanamycine.

Septicémies à alcaligénès faecalis :

SPITTEL, GERACI et BERENGO en ont traité avec succès 4 cas : le 1er par la streptomycine et l'association streptomycine-tétracycline et le second par cette même association puis pénicilline.

Septicémies à alkalescens dispar :

ELIACHAR en a traité 1 cas avec succès par 1,5 g de chloramphénicol par jour pendant 14 jours ;il rapporte une

observation de BENELLI où la guérison fut obtenue par 2 g de streptomycine par jour.

Septicémies à achromobacter :

LINDE en 1962 a publié 2 cas d'endocardites à achromobacter sensible uniquement au chloramphénicol et à la sulfdiazine : l'un est décédé, l'autre a guéri.

En 1964, l'augmentation de fréquence des septicémies et endocardites à entérobactéries et en particulier à pyocyanique soulève le problème de leur traitement. Depuis 1950 l'arsenal antibiotique, qui comportait la streptomycine, les cyclines, le chloramphénicol et la polymyxine, s'est enrichi de la kanamycine, de la colimycine et de la penbritine. Nous avons vu que la colimycine avait été peu utilisée dans le traitement des septicémies et que l'action de la penbritine était encore mal connue. Les associations entre eux des antibiotiques cités plus haut semblent préférables à leur administration isolément ; la pénicilline seule ou associée à la streptomycine est intéressante non seulement vis-à-vis des infections à protéus miarabilis, mais également vis-à-vis de celles à colibacilles et à aerobacters. Mais, en fait, les variations de sensibilité des entérobactéries sont telles que les données de l'antibiogramme paraissent indispensables pour conduire correctement un traitement.

SEPTICEMIES A GERMES AUTRES QUE STREPTOCOQUES, STAPHYLOCOQUES ET ENTEROBACTERIES.

Elles sont beaucoup plus rares.

Septicémies à pneumocoques

Elles accompagnent en règle une méningite ou une pneumonie, dont elles partagent le pronostic. Les endocardites ont la gravité de cette affection atténuée par le fait que le germe causal est pénicillinosensible.

CUTLER en 1958 a guéri une endocardite à pneumocoques par 0,2 M de pénicilline par jour pendant 4 semaines, alors que NICHLOS en 1956 a traité sans succès par la novobiocine une septicémie accompagnant une pneumonie.

Le traitement préconisé est soit la pénicilline seule, soit l'association pénicilline-streptomycine aux doses de 15 M de pénicilline par jour en 6 injections pendant 6 semaines pour HAMBURGER (1956), 2, 4 M/j pendant 40 j pour HALL et KELLOW (1957) et FRIEDBERG (1956) qui conseille aussi l'association de 6 M de pénicilline à 2 g de streptomycine par jour.

Septicémies à Neisseria

L'existence d'une hémoculture positive au cours d'une méningite à méningocoques ne change rien à la thérapeutique et au pronostic qui restent ceux de la méningite :quant aux endocardites, elles nécessitent en plus un traitement prolongé.

FRIEDBERG (1956), HALL et KELLOW (1957), FINLAND (1958 et 1959) et LINDE (1962) s'accordent pour considérer l'association pénicilline-sulfamide comme le traitement de choix des endocardites à méningocoques ; FRIEDBERG conseille 2, 4 M de pénicilline et 2 à 4 g de sulfamides par jour pendant 4 à 6 semaines.

Pour HALL, KELLOW et LINDE, la pénicilline seule suffit dans les endocardites à gonocoques à la dose de 2,4 M par jour

pendant 6 semaines. Quant aux autres neisseria l'un ou l'autre de ces traitements semble leur convenir comme en témoignent les observations de QUINN et LINDE.

Septicémies à haemophilus

2 cas d'endocardites ont été guéries par CUTLER en 1958 par la streptomycine et KEITH en 1963 par l'association pénicilline-streptomycine puis pénicilline-colimycine.

FRIEDBERG (1956), FINLAND (1958 et 1959), LINDE (1962) et HEWITT (1963) conseillent la streptomycine associée àuun antibiotique à large spectre : tétracycline ou chloramphénicol à la dose, pour le premier de 2 g de streptomycine et de 3 à 4 g de tétracycline our de chloramphénicol par jour pendant 2 à 6 semaines et pour le dernier de 1 g 5 de streptomycine associée à 2 g de tétracycline durant 4 à 6 semaines.

Mais HALL en 1957 propose la tétracycline.

Endocardites à brucella

FRIEDBERG (1956), KELLOW (1957), FINLAND (1958) et LINDE (1962) conseillent dans les endocardites brucelliennes le traitement classique des brucelloses : l'association tétracycline-streptomycine. La dose de tétracycline est pour tous de 2 g/j, alors que celle de streptomycine est pour FRIEDBERG de 3-4 g/j durant 2 à 6 semaines ; pour FINLAND de 2 g/j les deux premières semaines puis de 1 g les semaines suivantes et pour KELLOW 1 g les deux premières semaines seulement.

- Endocardites à pasteurella

TUCKER a publié en 1962 4 observations d'endocardites à germes ressemblant à des pasteurelles : la pénicilline seule et l'association pénicilline-streptomycine ont guéri un cas ; les autres ont favorablement réagi aux associations pénicilline-tétracycline et pénicilline-streptomycine à la dose de 8 à 12 M de pénicilline par jour et de 2 g de tétracycline.

Mais le malade de DOTY est décédé au 9ème jour d'un traitement par pénicilline-chloramphénicol et pénicilline-streptomycine.

FRIEDBERG (1956) recommande : l'auréomycine, la tétracycline et l'achromycine à la dose de 3 à 4 g par jour pendant 4 à 6 semaines.

Endocardites à listeria

HOEPRICH en 1954 et BRECHT en 1962 en ont guéri deux cas : l'un par l'association pénicilline-streptomycine-érythromycine et l'autre par la tétracycline.

Septicémies à bacillus

COX en 1959 a rapporté un cas de septicémie à bacillus subtilis chez un enfant porteur d'une hydrocéphalie dérivée par un tube de polyéthylène; seule l'ablation du tube à entraîné la guérison.

Enfin, des cas de septicémies à fusobactérium biacutum,flavobactérium,moraxella Lwoffi, Herrellea vaginicola et bactérium anitratum ont été rapportés par MURPHY (1963), BERRY (1963), DEPARIS (1956), MINTZGER (1956), DALY (1962), GARDNER, ROCHA et PRAKASH (1960).

Et citons, pour terminer, en marge des septicémies bactériennes l'observation d'endocardite à Rickettsia Burnetti publiée par EVANS en 1959.

ANTIBIOTHERAPIE DES SEPTICEMIES A ANAEROBIES

Nous avons relevé 38 cas de septicémies à anaérobies dans la littérature depuis 1956.

Les cyclines, la chloramphénicol, la streptomycine et les sulfamides ont été les antibiotiques les plus souvent utilisés.

GIARD a guéri en 1956 une septicémie à ristella par 50 g d'auréomycine administrée en 25 jours.

JOHNSON (1962) a traité avec succès une septicémie à funduliformis par le chloramphénicol à la dose de 2 g par jour pendant 3 semaines.

Et KING (1963), chez deux enfants atteints de septicémies à clostridium tertium a obtenu la guérison chez l'un par la pénicilline seule et chez l'autre par la pénicilline puis la tétracycline.

La statistique de TYNES (1962) qui groupe 25 cas de septicémies à anaérobies confirme les résultats. Elle comporte 20 guérisons et 5 décès.

21 fois 3 ou 4 antibiotiques ont été successivement prescrits : la pénicilline dans 19 cas, la streptomycine dans 14,le chloramphénicol dans 13, la tétracycline dans 12, les sulfamides (sulfadiazine, sulfathiazole, gantrisine, furadoïne, trisulfamide) ont été donnés 9 fois, l'érythromycine 4 fois, la néomycine 2 fois, la kanamycine et la polymyxine 1 fois.

3 cas ont reçu l'association pénicilline-streptomycine, la durée du traitement a été très variable
malades guéris.

Au terme de cette étude TYNES conclue à la résistance des germes anaérobies à la pénicilline et à la streptomycine et à leur sensibilité à la tétracycline, au chloramphénicol et à la furadoïne.

Les conclusions de DE LAVERGNE, TUMULTY et HEWITT sont un peu différentes. Ils recommandent tous trois la pénicilline qui, pour TUMULTY, doit être donnée dans les cas d'endocardites à bactéroïdes à la dose de 20 à 40 M par jour associée à 2 à 4 g de tétracycline et au bénémide pendant 6 semaines.

DE LAVERGNE a étudié in vitro le comportement de 17 espèces anaérobies strictes vis-à-vis de 11 antibiotiques et observé que :

- toutes les espèces sont résistantes à la streptomycine sauf C : liquefaciens,
- toutes sont sensibles à la pénicilline à l'exception de ristella,
- en général la pénicilline, le chloramphénicol et la tétracycline sont actifs sur la plupart des anaérobies stricts,
- Streptomycine, néomycine et framycétine sont peu efficaces,
- bacitracine, érythromycine et spiramycine sont plus actives sur les anaérobies gram positif que sur les anaérobies gram négatif.

Il conseille outre la pénicilline, le chloramphénicol et les cyclines ; quant aux sulfamides leur action est inégale.

ANTIBIOTHERAPIE DES ENDOCARDITES A HEMOCULTURES NEGATIVES :

Un certain nombre d'endocardites, 15 % environ si l'on se réfère à la statistique établie en 4 ans dans le service du Pr BASTIN sur 113 cas, ont des hémocultures stériles..

Au début de la pénicillinothérapie entre 1945 et 1950, elles ont eu un mauvais pronostic basé sur le taux élevé de mortalité qu'elles présentaient par rapport aux endocardites à streptocoques ; et tous les auteurs conseillaient un traitement prolongé par la pénicilline seule à fortes doses ou l'association pénicilline-streptomycine.

Depuis 1950, bien que la majorité des auteurs ait continué à les considérer comme particulièrement résistantes aux antibiotiques, il semble que ces endocardites à hémocultures négatives soient en fait des endocardites à hémocultures négativées par des doses souvent anarchiques d'antibiotiques prescrites dans les jours ou les semaines précédentes : leur gravité tiendrait au retard apporté au traitement, encore plus considérable que dans les endocardites à streptocoques. C'est là l'opinion de FRIEDBERG citée par FEDER en 1955, qui considère que 95 % des endocardites à hémocultures négatives sont dues aux streptocoques non hémolytiques et 80 % aux streptocoques viridans.

Le traitement est donc au début calqué sur celui des endocardites à streptocoques et surtout à entérocoques : c'est seulement après échec qu'il sera modifié en pensant alors à un germe plus résistant en particulier gram négatif.

Depuis une dizaine d'années une centaine d'observations d'endocardites à hémocultures négatives ont été publiées :

- 10 par BUNN en 1954 avec 7 guérisons chez des malades traités par 4 à 6 M de pénicilline par jour pendant 40 jours,

- 4 par VOGLER et FEDER en 1955 qui ont réagi favorablement à l'association pénicilline-streptomycine (10 M + 1-2-3 g/j) com--plétée dans un cas par la tétracycline.
- 9 par HALL en 1957 avec 3 succès,
- 8 par GERACI en 1958 guéris par pénicilline- streptomycine : en moyenne 6 à 15 M et 2 g par jour,
- 22 par DORMER mais 16 seulement sont certains ; 12 ont reçu de la pénicilline ; résultats : 8 guérisons et 4 décès par insuffisance cardiaque,
- et 3 par CUTLER guéris par 1 à 5 M de pénicilline par jour pendant 25 à 40 jours,
- 2 par ROMANSKY en 1961 traités avec succès par 3 et 4 g de ristocétine par jour pendant 2 semaines,
- 47 par CASSANO en 1962 dont 25 ont reçu la pénicilline à fortes doses en IV, 22 guérisons et 3 effets favorables, 3 ont reçu l'association pénicilline-streptomycine : 4 guérisons et 1 décès par insuffisance cardiaque, 5 ont reçu la pénicilline puis l'association streptomycine-tétracycline : 2 guérisons et 1 échec, 1 a reçu l'association tétracycline-oléandomycine et a guéri, 8 ont reçu successivement plusieurs associations d'antibiotiques : 1 seule guérison.

Pendant cette même période, le traitement des endocardites à hémocultures négatives a subi peu de modifications.

En 1954 FINLAND pense qu'il faut traiter les endocardites à hémocultures négatives comme si le germe était résistant par 1,2 à 3 M de pénicilline par jour, puis 10 M en cas d'échec associée à la streptomycine : 2 g.

En 1955, la même attitude est adoptée par FEDER qui conseille : 10 M de pénicilline IV par jour avec 2 à 3 g de streptomycine pendant 5 semaines minimum. Ces doses seront augmentées et on y adjoindra le probénécide s'il ne semble pas y avoir d'amélioration au bout de 72 h ; une autre association

d'antibiotiques remplacera le combinaison pénicilline-streptomycine en cas d'échec.

HAMBURGER et FROMENT en 1956, sont d'accord pour traiter ces malades avec les doses d'antibiotiques maxima tolérées et en commençant par prescrire l'association pénicilline-streptomycine à la dose : pour les premiers de 9 M de pénicilline G en 6 injections IM et de 3 g de streptomycine en IM pendant 2 mois.

En 1957 KELLOW préfère encore débuter par la pénicilline seule alors que HALL et LESSARD recommandent l'association pénicilline-streptomycine à abandonner au bout de 10 jours en cas d'échec.

Pour GERACI en 1958, 6 M de pénicilline IM et 2 g de streptomycine associés à 2 g de probénicide PO durant 4 à 6 semaines, sont les doses d'antibiotiques à utiliser ; en l'absence de réponse au bout de 4 à 5 jours, porter la dose de pénicilline à 15 ou 20 M par jour en IV et lui associer un anti biotique à large spectre en pensant à un germe gram négatif. RAYNAUD recommande 40 M de pénicilline et 2 g de streptomycine par jour pendant 1 mois. Après FRIEDBERG en 1956, FINLAND en 1959 insiste sur le fait que le germe non identifié est en général un streptocoque ne nécessitant pas un traitement intensif, mais prolongé de 6 semaines.

Et, en 1960, TUMULTY et en 1963 HEWITT proposent 20 M de pénicilline, 2 g de streptomycine et 2 g de probénécide durant 1 mois ; VOGLER en 1962 pour la même association conseille 40 M de pénicilline.

L'opinion de FRIEDBERG et de FINLAND, qui considèrent les endocardites à hémocultures négatives comme des endocardites à streptocoques dont le germe n'est pas isolé pour diverses raisons, semble donc justifiée en 1964 ; l'association pénicilline-streptomycine aux doses moyennes de 20 à 40 M et

de 2 g par jour, pendant une durée de 4 à 6 semaines en est le traitement de choix.

LES MEDICATIONS ADJUVANTES DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES SEPTICEMIES.

Le rôle de l'antibiothérapie au cours des septicémies et endocardites est de tuer le germe causal partout où il se trouve dans le sang circulant et les foyers profonds. Les antibiotiques sont donc essentiels, mais ils n'interviennent pas dans le traitement des phénomènes toxiques qu'ils favorisent au contraire en lysant les germes sécréteurs d'endotoxine et n'atteignent pas toujours les foyers profonds entourés d'une gangue inflammatoire ; enfin, parfois les germes en accord ou non avec les résultats de l'antibiogramme semblent leur résister.

A ces trois points d'échec des antibiotiques répondent un certain nombre de médications dont les trois principales sont : les vasopresseurs, les anticoagulants et les corticoïdes ; une 4ème, radicale, la chirurgie, ne saurait s'appliquer qu'à des cas bien précis.

Et, médications adjuvantes ou interventions ne s'entendent que sous couvert d'une antibiothérapie efficace.

Nous allons envisager brièvement suivant leurs indications les différentes médications adjuvantes :

- La toxémie peut survenir au cours de toute septicémie grave, mais elle est surtout le fait des septicémies à germe gram négatif sécréteurs d'endotoxine. Elle a deux manifestations principales : le syndrome malin et le collapsus.

Les sérums antitoxiques jadis, les neuroplégiques, les vasopresseurs, les corticoïdes maintenant en sont les médications.

- Les sérums antitoxiques :

Ils sont actuellement sans intérêt dans le traitement des septicémies. Cependant SORBIE en 1961 a préconisé : l'anti-

toxine staphylococcique dans le traitement des staphylococcémies.

- Les neuroplégiques :

Ils doivent être utilisés précocement ou mieux préventivement. On a le choix entre deux techniques : soit cocktail lytique de LABORIT (dolosal, diparcol, phénergan et largactil) avec réfrigération par vessie de glace, soit largactil seul comme le conseillent WORMS et REILLY.

Cl. MARTIN en 1953, DEHERRIPON en 1954 et FLEURY en 1955 ont rapporté chacun un cas de guérison par antibiothérapie et hibernation artificielle au cours de septicémies ou septicopyohémies à streptocoques , staphylocoques et mégathérium subtilis.

- Les vasopresseurs :

La fréquence du collapsus au cours des septicémies à germes gram négatif varie suivant les statistiques de 13 à 55 %. Plusieurs ont été publiées depuis 1955 par HALL, SPINK, Mc CABE et RAPIN.

En 1955, HALL a rapporté une statistique détaillée de 35 cas de collapsus survenus au cours de 160 septicémies.

Les antibiotiques utilisés ont été : la pénicilline, la streptomycine, le chloramphénicol, la tétracycline, l'auréomycine ; quelquefois les sulfamides et deux fois l'érythromycine; et la majorité des malades a reçu plusieurs antibiotiques.

Le traitement du collapsus a comporté :

- 17 fois des vasopresseurs :
  - le lévartérénol : 7 fois,
  - le métaraminol : 6 fois,
  - l'éphédrine : 3 fois,
  - la néosynéphrine et l'épinéphrine : 1 fois,
  - la méthoxamine : 4 fois.

- 5 fois des corticoïdes :
  - la cortisone : 2 fois,
  - les extraits corticaux : 2 fois,
  - l'ACTH : 1 fois,
- 2 fois la réhydratation veineuse :
  - par transfusion : 18 fois,
  - plasma : 7 fois,
  - dextran : 3 fois,
- 5 fois les tonicardiaques sous formes de digitaline.

On peut étudier les malades en trois groupes selon qu'ils ont reçu ou non des vasopresseurs ou enfin aucun traitement.

Parmi les 17 malades ayant reçu des vasopresseurs et qui sont les plus graves : 10 ont guéri et 7 sont décédés, dont un après une amélioration temporaire. 5 n'ont reçu que des vasopresseurs : 3 ont eu une évolution favorable et 2 sont décédés dont un après une amélioration passagère.

8 ont reçu en même temps que des vasopresseurs une réhydratation veineuse : 6 ont guéri et 2 sont décédés.

Enfin, 4 ont eu à la fois des vasopresseurs, une réhydratation veineuse et des corticoïdes : un seul a guéri.

Ces chiffres sont trop faibles pour que l'on puisse en tirer des conclusions ; il semble cependant que la combinaison vasopresseurs-réhydratation veineuse ait donnée les meilleurs résultats.

10 malades n'ont pas reçu de vasopresseur, mais seulement une réhydratation veineuse ou la digitaline seule ou en association. On note dans ce groupe : 4 guérisons, 5 décès et une amélioration.

La digitaline seule est venue à bout de deux collapsus passagers de 1 h et 4 h.

La réhydratation veineuse a été appliquée à 6 malades : 3 fois par transfusions avec 2 succès, 2 fois par transfusions et plama avec 2 échecs, une fois par plasma et dextran avec une amélioration.

Dans deux cas soldés par un échec, des transfusions et une perfusion de plasma ont été associées à la digitaline.

Enfin, un troisième groupe de 9 malades n'a reçu aucun traitement contre le collapsus. Résultats : 4 guérisons et 5 décès.

Sur les 35 cas 18 ont guéri, soit 51 %.

Le lévophed a été l'hypertenseur le plus actif ; mais les antibiotiques ont également joué un rôle, puisque tous les sujets soumis à une antibiothérapie inadéquate sont décédés contre 30 % seulement des autres.

En 1960 SPINK a rapporté 25 septicémies à germes gram négatif compliquées d'un état de choc et traitées par les antibiotiques, les vasopresseurs, les corticoïdes et la réhydratation veineuse : 15 sont décédés, 2 infections à Friedlander sur 5, 9 à E. Coli sur 12, 3 à pseudomonas aeruginosa sur 4 et un protéus.

La même année, ALDRIDGE a publié deux observations de collapsus survenu au cours de septicémies à protéus et E. Coli qui ont cédé à la l-noradrénaline : 48 mg en 72 h et 54 mg en 70 heures, associée à l'hydrocortisone.

En 1962, Mc CABE a, chez 61 malades, eu recours 17 fois avec succès soit dans 28 % des cas, à la réhydratation veineuse sous antibiotiques et 30 fois au lévartérénol qui a obtenu 18 guérisons, soit 47 % ; 14 malades sont décédés qui n'ont pas reçu de vasopresseur.

Le traitement du choc septicémique a été étudié à deux reprises en 1960 et 1962 par RAPIN qui aboutit aux conclusions suivantes :

- l'antibiothérapie doit être efficace ; et il recommande la streptomycine, le chloramphénicol, la kanamycine ou la colimycine en prescrivant 3 antibiotiques associés,
- les vasopresseurs et surtout la noradrénaline sont essentiels,
- les corticoïdes sont par contre peu intéressants ; ils peuvent toutefois permettre de diminuer la posologie des vasopresseurs,
- les perfusions de sang ou de plasma sont à prescrire avec une grande prudence,
- quant aux antihistaminiques et aux adrénolytiques, ils sont sans action.

Les foyers septiques profonds sont soit à l'origine de la septicémie, soit métastatique. Leur suppression, dans les deux cas, est indispensable pour obtenir la guérison.

- Les anticoagulants :

Ils ne doivent être prescrits que sous couvert d'une antibiothérapie efficace.

Ils ont deux indications majeures : les thrombophlébites suppurées surtout pelviennes au cours des staphylococcémies et les thrombophlébites du sinus caverneux au cours des staphylococcies malignes de la face, les phlébites et embolies au cours des endocardites lentes.

Sur ce dernier point tous les auteurs ne sont pas d'accord, et WORMS en particulier déconseille les anticoagulants dans les endocardites considérant que les embolies sont surtout liées à la fragmentation des végétations.

Les facteurs de diffusion :

La hyaluronidase, la streptokinase et la streptodornase ont un intérêt local en facilitant la pénétration de l'antibiotique.

Les enzymes fibrinolytiques peuvent agir là où les anticoagulants sont sans action ; ainsi dans l'observation de thrombose ilio-cave publiée par BEAU en 1963.

- Les médications de choc :

Spécifiques ou non, elles sont réservées aux formes chroniques des septicémies à streptocoques et surtout à staphylocoques.

WORMS a utilisé avec succès l'anastaphylotoxine de RAMON dans une septicémie post-abortum compliquée d'un petit abcès rénal.

HASSAL en 1959 recommande l'anastaphylotoxine dans les staphylococcémies graves.

Et, OLMER en 1962 a publié la guérison d'une septicémie à colibacilles par autovaccin administré par voie IV après échec des antibiotiques.

- La chirurgie :

Le recours à la chirurgie est nécessaire lorsqu'existe un foyer suppuré : thrombophlébite pelvienne nécessitant une hystérectomie avec ligature veineuse, foyer d'ostéomyélite...

Il est souhaitable devant un anévrisme artérioveineux ou un canal artériel à l'origine d'une septicémie ou d'une endocardite, mais à distance de l'épisode infectieux.

PARMLEY (1954), MILLER (1954) et CURTIN (1957) ont rapporté quelques observations qui illustrent ce fait.

Les deux indications de la splénectomie au cours d'une endocardite sont l'infarctus et l'abcès splénique cité par FINLAND en 1959 et l'échec du traitement avec splénomégalie tante retenu par KELLOW et DOWLING en 1957.

Les trois observations de LINGEMAN (1956) rentrent dans le 2e cas et celle de MARTIN (1962) dans le premier.

Une réintervention cardiovasculaire pour ablation du matériel de synthèse peut être nécessaire au cours d'une endocardite développée après une intervention cardio-vasculaire réparatrice : KOIWAI en 1956, GERACI en 1958, et TEITEL en 1960 ont rapporté 3 observations de ce type.

Et, COX en 1959 et SCHIMCKE en 1961 ont publié des observations identiques où le matériel synthétique n'était pas cardiaque mais crânien au cours de dérivation d'hydrocéphalie vers les veines jugulaires.

- Les gamma globulines et le bactériophage :

Ils sont de peu d'intérêt lorsque les germes résistent aux antibiotiques. Cependant, DAVIS en 1955 a attribué au bactériophage la guérison d'une septicémie à staphylocoques résistant aux antibiotiques et WORMS en 1960 dans son ouvrage sur l'infection staphylococcique, recommande l'emploi des gamma globulines.

- Les corticoïdes :

Ils ont été surtout préconisés par les auteurs de langue française.

Leurs indications au cours des états septicémiques sont doubles :

-le syndrome malin ou le collapsus surtout au cours des septicémies à entérobactéries,

- les foyers inflammatoires ou supposés allergiques des staphylococcémies ou des endocardites à hémocultures négatives.

Les premières observations ont été publiées par Mme BERTRAND-FONTAINE en 1952 et concernent des staphylococcémies. L'effet de la cortisone y fut très net, mais elle dut être poursuivie 2 mois.

Depuis NEBOUT, TERRASSE, DEPARIS, MOZER, BENHAMOU, RENTCHNICK, WELLER, Mme BERTRAND-FONTAINE, COSTE, WILDER, DALTON

SOUCHON, HASSAL, ERICSSON, LEDRU, AUSSANAIRE, et MICHON ont eu recours à la corticothérapie au cours des staphylococcémies.

La cortisone a été plus souvent utilisée que le cortancyl.

Sa posologie et sa durée ont varié suivant les auteurs : les uns, avec BENHAMOU, DESTAING et SORREL insistent sur le fait que les corticoïdes doivent être donnés à fortes doses et prolongés : 5 mg/kg/j pour la cortisone, puis à doses dégressives ; la corticothérapie se sera arrêtée qu'après une apyrexie prolongée et la guérison intégrale des foyers staphylococciques. Pour ces auteurs, les résultats de la corticothérapie sont spectaculaires, les dangers minimes ; les indications doivent donc en être larges : "Dans l'état actuel des faits, devant la résistance des staphylocoques à tous les antibiotiques, toute septicémie à staphylocoques à hémoculture positive doit être traitée par la cortisone". C'est aussi l'avis de RENTCHNICK (1960).

Les autres, avec Mme BERTRAND-FONTAINE et WORMS (1956) recommandent de fortes doses au début, puis des doses progressivement décroissantes pendant un temps variable, mais court d'une semaine minimum.

DONZELOT a été le premier en 1952 à utiliser la cortisone au cours de 2 endocardites à hémocultures négatives.

Depuis, MOZER et BONCOMPAGNI, AUSSANAIRE, ont rapporté quelques observations analogues.

Mme BERTRAND-FONTAINE et SCHNEIDER (1956), RAYNAUD (1958), BICKEL (1959) conseillent les corticoïdes en cas d'échec des antibiotiques ; FINLAND (1959) est d'un avis contraire.

Au cours des septicémies à germes gram négatif, les corticoïdes ont les mêmes indications que les vasopresseurs.

WORMS en 1955 a publié un cas de septicémie à colibacilles gravissime guéri par la cortisone à fortes doses durant 10 jours.

Actuellement, le choix est grand entre les nombreux corticoïdes commercialisés.

L'ancienneté des premières observations rapportées et les circonstances d'administration expliquent sans doute la préférence donnée par la majorité des auteurs à la cortisone et à l'hémisuccinate d'hydrocortisone ; et il semble que ce point soit sans importance.

Les doses prescrites varient suivant les auteurs ; mais le plus souvent elles sont fortes d'emblée : en moyenne 30 mg de cortisone, 25 à 40 mg de cortancyl par jour. Pour WORMS, il semble qu'il existe "une dose optima" à déterminer par tâtonnements.

La durée du traitement divise les auteurs en deux groupes : l'un avec NEBOUT et FORESTIER, BENHAMOU et Coll., RENTCHNICK préconise une durée prolongée de plusieurs semaines ; l'autre avec JAHN et WORMS la durée "la plus courte compatible avec la première réponse clinique adéquate" , en moyenne une semaine.

Il faut enfin signaler l'emploi des corticoïdes dans les cas d'allergie à la pénicilline ; BRENNER (1956) et THEOBALD (1962) ont pu grâce à ceux-ci traité plusieurs cas d'endocardites survenant chez des sujets allergiques à la pénicilline par cette dernière.

- Traitement préventif de l'endocardite bactérienne :

La suppression sous antibiotiques des portes d'entrée possibles : ORL, dentaire est indispensable ainsi qu'un traitement antibiotique avant toute exploration endoscopique ou intervention.

Les recommandations de l'association américaine de cardiologie citées par TUMULTY en 1960 sont les suivantes : IM de pénicilline en 4 prises journalières pendant les deux jours précédant l'intervention, 600.000 U de pénicilline procaïne quelques minutes avant et I M de pénicilline en 4 prises les

deux jours suivants ou I jour avant et I jour après l'intervention : 600.000 U de pénicilline aqueuse et 600.000 U de pénicilline procaïne le jour de l'intervention ; en cas d'allergie à la pénicilline on utilisera l'érythromycine deux jours avant et deux jours après l'intervention ; on aura recours à la tétracycline pendant 5 jours s'il s'agit d'intervention sur les voies urinaires.

Les indications des vasopresseurs et des anticoagulants sont donc admises par tous les auteurs. Seule la corticothérapie voit ses indications discutées : pour certains auteurs de langue française elles sont triples : les staphylococcémies, les endocardites résistantes aux antibiotiques et en particulier les endocardites à hémocultures négatives, le syndrome malin ou le collapsus des septicémies à germes gram négatif ; pour les auteurs de langue anglaise, cette dernière indication est seule retenue.

C O N C L U S I O N S

Dans ce travail, où nous présentons les résultats obtenus dans le traitement de 150 cas de septicémies et d'endocardites bactériennes, notre intention est double : en premier lieu, nous profitons de cette étude d'ensemble pour rappeler les règles, qui, selon nous, doivent présider à l'antibiothérapie des septicémies ; en second lieu, nous comparons nos résultats à ceux que rapportent les publications d'une très riche littérature.

Les données du laboratoire, qui doivent guider le traitement, sont rappelées avec quelques détails dans la première partie de notre thèse. Il apparaît en particulier que l'isolement du germe devrait être le premier souci d'un diagnostic précis et d'un traitement judicieux. Il ressort également que le choix de l'antibiothérapie doit s'appuyer sur l'étude du comportement de l'agent causal vis-à-vis des différents antibiotiques.

L'étude de l'antibiogramme ne saurait être poussée avec trop de détails, car, non seulement il convient d'opter pour un traitement bactéricide, mais il faut aussi choisir une association synergique et elle aussi bactéricide.

Dans cette première partie, nous avons insisté sur les renseignements que donne au clinicien l'antibiogramme et il nous

est apparu que l'association de deux antibiotiques bactéricides était toujours à conseiller.

Nous n'ignorons pas que nombre d'auteurs, en particulier JAWETZ, préconisent parfois la prescription de trois, quatre ou cinq antibiotiques et qu'ils ont prouvé l'efficacité d'une telle association. Quoi qu'il en soit, nous restons fidèles à la prescription de l'administration simultanée de deux antibiotiques à la condition formelle que l'action de ce couple soit bactéricide ; l'adjonction d'un troisième et a fortiori d'un 4ème antibiotique ne renforce pas obligatoirement l'effet des deux premiers ; il arrive même qu'elle en diminue l'efficacité.

L'administration prolongée et continue, pendant au moins six semaines, doit aussi être mise en valeur. L'obligation d'une cure prolongée doit être plus spécialement soulignée, lorsqu'il s'agit du traitement des endocardites, alors que les moyens de défense naturels sont très faibles et que les germes sont disséminés en microcolonies.Le traitement court le risque, en effet, après une apparente guérison, d'être suivi de rechute.

C'est ce que nous avons noté chez une malade atteinte d'endocardite à streptocoques D, traitée par la Vancomycine pendant 15 jours seulement. D'ailleurs HAMBURGER, GERACI et quelques auteurs, qui préconisèrent entre 1958 et 1960 ce traitement écourté, avec des doses de pénicilline de 6 à 12 millions par jour et de Streptomycine de 1 à 2 g semblent préférer actuellement un traitement de durée plus longue, de l'ordre de quatre semaines.

Dans la seconde partie de ce travail, les observations sont présentées suivant un ordre bactériologique, Le choix des antibiotiques, leur prescription, la durée du traitement répondent fidèlement aux enseignements qui découlent de la première partie. Nous pensons utile de faire ici la remarque suivante : en matière de pénicillinothérapie, nous prescrivons couramment

de très fortes doses (50 millions par jour en perfusion veineuse continue) ; cette habitude est justifiée par le fait que le disque de pénicilline utilisé pour l'antibiogramme libère 10 U d'antibiotique par ml de milieu.

Nous tenons encore à souligner que nous faisons une place nettement secondaire aux médications adjuvantes. Nous avons dit que l'administration d'anticoagulants n'avait que très peu d'indications ; nous avons discuté de l'opportunité de la corticothérapie ; elle ne nous paraît s'imposer que dans les états de collapsus en association avec les vasopresseurs.

Au terme de ces commentaires, il est utile de mettre en valeur les résultats que présentent les diverses publications. Bien que toute comparaison soit difficile, nous pouvons la tenter pour les infections streptococciques.

La majorité des auteurs proposent la Pénicilline et l'association Pénicilline-Streptomycine à des doses variables selon qu'il s'agit de streptocoques hémolytiques ou de streptocoques D. Pour les premiers 6 et 12 millions de Pénicilline G ou 4 g de Pénicilline V et 1 à 2 g de Streptomycine pendant 21 à 28 jours semblent suffisants, alors que pour les seconds 20 millions ou plus de Pénicilline G et 2 g de Streptomycine pendant six semaines sont conseillés. Le pourcentages de guérison, obtenu par ce traitement, est voisin de 90 pour les streptocoques hémolytiques et de 75 pour les streptocoques D.

Sur les 46 cas de septicémies et d'endocardites à streptocoques hémolytiques que nous avons traités, 42 ont guéri soit 95 %. L'association Pénicilline-Streptomycine en est responsable dans plus de la moitié des cas ; les autres succès sont à mettre au compte de l'association Erythromycine-Tétracycline, dont nous avons pu noter l'efficacité et la bonne tolérance.

Pour les autres groupes, nous rappelons les résultats que nous avons enregistrés :

- sur 13 cas d'endocardites à hémocultures négatives : 9 guérisons obtenues dans la plupart des cas par l'association Pénicilline-Streptomycine,

- sur 28 cas de septicémies et d'endocardites à staphylocoques, dont les hémocultures ont été positives : 21 guérisons, soit 75 %. Les associations d'une pénicilline et d'un polysaccharide -Pénicilline + Streptomycine, Méthicilline + Streptomycine, Pénicilline + Kanamycine) représentent 44 % des associations prescrites,

- sur 21 cas de septicémies et d'endocardites à entérobactéries : 12 guérisons. Outre la streptomycine, la tétracycline, le chloramphénicol, l'erythromycine, la kanamycine et la colimycine, qui sont les antibiotiques les plus utilisés seuls ou en associations, la pénicilline et l'association pénicilline-streptomycine sont volontiers actives sur le protéus mirabilis, les colibacilles et aerobacters,

- sur 5 cas de septicémies et d'endocardites à anaérobies : 4 guérisons par les antibiotiques bactériostatiques : cyclines, chloramphénicol et érythromycine.

Et insistons, pour terminer, sur la nécessité d'un traitement précoce principal facteur d'amélioration du pronostic.

-=-=-=-=-

Vu, le Président de Thèse :

R. BASTIN

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ABBOUD (FM), WAISBREN (BA) : Correlation between in vitro studies and response to antibiotic therapy in staphylococcic bacteremia. Arch. Int. Med., 1959, 104, n° 2, 226-233.

- ABOULKER (P), STEG (A) : Les septicémies après intervention sur l'appareil urinaire (vingt observations). J. Chir. 1960, 79, n° 3, 271-278.

- AHERN (JJ), BURNELL (JM); KIRBY (WMM) : Lack of interference of chloramphenicol with penicillin in an hemolytic streptococcal infection in mice. Proc. Soc. exp. biol. med., 1952, 79, 568-571.

- AHERN (JJ), BURNELL (JM), KIRBY (WMM) : Lack of interference of aureomycin with penicillin in treatment of pneumococcic pneumonia. Arch. int. med. 1953, 91, 197.

- ALDRIDGE (RT) : Gram negative bacteremia with sudden hypotension. Lancet 1960, 2, 76-77.

- ALEXANDO (E), GEORGESCO (C), SOARE (L) : Recherches sur la valeur de deux méthodes de détermination de la sensibilité aux antibiotiques. Arc. Roum. Path. exp. et biol. 1961, 20, 537-539.

- ALEXANDER (WD), HUTCHINSON (JGP) : Staphylococcal bacteremia treated successfully with methicillin, fusidic acid and penicillin in combination. Lancet 1963, 1, 55-56.

- ALLEN (JD), ROBERTS (CE), KIRBY (WMM) : Staphylococcal septicemia treated with methicillin.Report of twenty five cases. New England J. Med. 1962, 266, 111-116.

- AMIEL (CL), RAPIN (M) : Le collapsus circulatoire au cours de septicémies. Rev. du Praticien, 1960, X, n° 25, 2723-2734.

- ANDERSON (TG), TROYANOSKY (A) : Antibiotic susceptibility testing by the dics method. Antib. Annual 1959-1960, 587-595.

- ANTIBIOTHERAPIE MODERNE DES STAPHYLOCOCCIES - IIIème Symposium Bristol, PARIS, Mai 1963.

- ANTIBIOTIC COMBINATIONS : Editorial New England J. Med, 1956, 255, n° 22, 1057-1059.

- ARCHER (JR), GORRINGE (AL) : Treatment of staphylococcal septicemia. Lancet 1963,1, 173.

- AUSSANAIRE (M) : Traitement de l'endocardite bactérienne. Journ. Ped. 1960, 177-184.

- BACHMAN (M) : in vitro studies on possible synergistic action between penicillin and bacitracin. J. Clin. invest. 1949, 28, 864-866.

- BALOWS (A), BARKER (A) : A comparison of multitipped and conventional technics for determining in vitro antibiotic sensitivity. Ant. and Chemoth., 1955, n° 10, vol. 5, 551-554.

- BARBER (M),CSILLAG (A), MEDWAY (AJ) : Staphylococcal infection resistant to chloramphenicol, erythromycin and novobiocin. Effect of antibiotic combinations on the emergence of resistant strains. B M J 1958, 2, 1377-1380.

- BARBER (M) : Methicillin resistant staphylococci. J; Cl. Path. 1961, 14, 385-393.

- BARBER (M) : "Celbenin" resistant staphylococci. B M J, 1960, 2, N° 5200, 939.

- BARR (FS), CARMAN (PE), HARRIS (JR) : Synergism and antagonism in antibiotic combinations. Ant. and Chemoth. 1954, 4, n° 7, 818-821.

- BARRITT (DW), GILLESPIE (WA) : Subacute bacterial endocarditis. B M J 1960, n° 5181, 1235-1239.

- BASS (JA), ENGLEY (FB) Jr, MITCHELL (RB), BLOCKER -TG) : Evaluation of a rapid (hemoglobin reducation) method for determining antibiotic susceptibility of microorganisms. Ant. and Chemoth., 1957, 7, 140.

- BASSALTECK (H) : Probleme und Ergebnisse kombinierter antibiotischer Behandlung. Dtsch. med. W hs. 1951, 75, 1373-1375.

- BASTIN (R), LISSAC (J) : Les septicémies à colibacille. La Vie Med. 1956, 37, n° 6, 751-756.

- BASTIN (R), MORIN (Mme) : Evolution des endocardites staphylococciques. Gaz. Med. France, 1957, 2 Juillet, 1337-1345.

- BASTIN (R), COPHIGNON (J) : La corticothérapie au cours des maladies infectieuses. Gaz.Med. de France, 1957 : 2161-2170.

- BASTIN (R), LAPRESLE (Cl), VERLIAC (F), SCHNEIDER (J), BAHEUX (G) : Deux cas de septicémies à staphylocoques traitées par une nouvelle pénicilline "celbenin". Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1961, n° 5 et 6, 153-158.

- BASTIN (R), VERLIAC (F), LAPRESLE (Cl), DAVID (V) HAZAN (J) : Septicémie à aerobacter cloacae guérie par antibiothérapie et corticothérapie. Bull. et Mém. Soc. Hôp. de Paris, 1963, 114, 249-253.

- BASTIN (R), LAPRESLE (Cl), ACAR (JF), GUIBERT (J) : Les associations médicamenteuses en pathologie infectieuse. Thérapie 1964, XIX, 9-17.

- BAUER (AW), PERRY (DH), KIRBY (WMM) : Single disc. antibiotic sensitivity testing of staphylococcic. The analysis of technique and results arch. int. Med. 1959, 104, 208-216.

- BAUER (AW), ROBERTS (CE) jr, KIRBY (WMM) : Single dis versus multiple disc and plate dilution techniques for antibiotic sensitivity testing. Antib. ann. 1959-1960, 574-580.

BAUER (AW), PERRY (DH), KIRBY (WMM) : Drug usage an antibiotic susceptibility of staphylococci. Jama 1960, 173, n° 5, 475-480.

- BEAU (A), COLLIGNON (P), PREVOT (J), KWIATOWSKI (Ch), REBEIX (MT), DUBAIL (M) : Thrombose extensive ilio-cave au cours d'une septicémie à staphylocoque. Intérêt du traitement par les enzymes protéolytiques. Arch. Fr. Ped. 1963, 20, 111-116.

- BECHTLE (RM), SCHERR (GH) : A new agar for in vitro antimicrobial sensitivity testing. Ant. and Chemoth. 1958, 8, n° 12, 599-606.

- BECK (E) : Proteus sepsis. Schweiz. med. Wchs. 1962, 92, 1708-1711.

- BEESON (PB) : Subacute bacterial endocarditis optimal duration of treatment. Am. J. Med. Editorial 1955, 19, N°1, 1-3.

- BENHAMOU (E), DESTAING (F), SORREL (A) : les renforts de l'antibiothérapie. XXXème congrès méd. Alger 1955, 353.

- BENIGNO (P), BERTI (T), CIMA (L) : Action of erythromycin alone and associated with oxytetracycline and penicillin on staphylococcus in vitro. Ant. and Chemoth. 1954, 4, n° 11, 1143-1157.

- BERNSTEIN (CA) : Unaltered penicillin susceptibility of Streptococci. Jama 1955, 157, n° 4, 331-333.

- BERRY (WB), MORROW (AG), HARRISON (AC), HOCHSTEIN (HD), HIMMELSBACH (CH) : Flavobacterium septicemia following intracardiac operations. Clinical observations and identification of the source of infection. Thorac. card. surg. apr. 1963, 45, 476-481.

- BERTOYE (A), COURTIEU (AL) : la ristocétine. Sem. Hôp. (Path. et Biol.) 1961, 9, 2119-2122.

- BERTRAND-FONTAINE (Th), SCHNEIDER (J), LUBETZKI (J) : Action favorable de la cortisone dans 2 cas de septicémies à staphylocoques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1952, 68, n° 26-27, 1030-1041.

- BERTRAND-FONTAINE (Th), SCHNEIDER (J) : la place de l'ACTH et de la cortisone dans le traitement des maladies infectieuses (Tuberculose et rhumatisme exceptés). Thérapie 1956, 11, 474-525.

- BERTRAND-FONTAINE (Th), CHEYMOL (P) : La place de la cortisone dans le traitement des septicémies. Rev. acad. nat. méd. 1957, 141, n° 24, 547-550.

- BERTRAND-FONTAINE (Th), SCHNEIDER (J) : Le rôle de l'évolution biologique du germe dans la résistance aux traitements antibiotiques. A propos d'une observation de septicémie à staphylocoque. Bull. acad. nat. méd. 1959, 143, n° 15-16, 343-345.

- BICKEL (G) : Les nouveaux corticoïdes et leur application en médecine interne. Ant. et Chemotherapie 1959, 6, 494-496.

- BIERINGER (GS), MIALE (JB) : Evaluation of a rapid dye réduction test for bacterial susceptibility to antibiotics. Am. J. Clin. Path. 1961, 36, n° 3, 195-202.

- BISHOP (JS), SMITH (WP), LLOYD-JONES (J), LONGCOPE (C) : Subacute bacterial endocarditis treated by intravenously given erythromycin. Jama 1955, 159, n° 18, 1730-1731.

- BLUMENTHAL (S), GRIFFITHS (SP), MORGAN (BC) : Bacterial endocarditis in children with heart disease. A rewiev based on the literature and experience with 58 cases. Pediatrics 1960, 26, n° 6, 993-1017.

- BONCOMPAGNI (P), NUCCI (E), CALATA (G) : Associazione ACTH-cortisone con antibiotici nelle septi lente. Il Lattante 1954, 35, n° 11, 728-736.

- BONDI (A), SPAULDING (EH), SMITH (DE), DIETZ (ED) : A routine method for the rapid determination of susceptibility to penicillin and other antibiotics. Am. J. Med. Sci. 1947, 213, 221-225.

- BONET-MAURY (P), PERAULT (R) : Enregistrement photométrique du mode d'action de l'association dagenan-penicilline. Ann. Inst. Pasteur 1946, 72, 496-499.

- BONIFAS (V) ; Determination de l'association synergique binaire d'antibiotes et de sulfamides. Experientia 1952, 8, 234-235.

- BORCHARDT (KA), ANDREWS (DH) : Comparison of tube dilution and disc (agar diffusion) methods for testing microbial susceptibility to antibiotics. Ant. and Chemoth. 1959, 9, 596-599.

- BOUILLE (M) : Etude de la résistance bactérienne aux antibiotiques par réplique de culture sur "boîtes-gradient". Rev. belge path. med. exp. 1961, 28, 365-375.

- BOURSE (R) : Bacille pyocyanique et antibiotiques.Thèse Toulouse 1955, Cleder 1956, 132 p.

- BOWMAN (FW), HOLDOWSKY (S) : Microbial assays of antibiotics using seeded plates stored in the refrigerator for several days to four weeks. Ant. and Chemoth. 1959, 9, n° 12, 757-760.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE) : Experience with controlling antibiotic sensitivity tests in department of Veterans Affairs hospital laboratories in Canada. Antib. ann. 1954-1955, 1125-1132.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE) : A correlation of various antibiotic in vitro sensitivity tests. Ant. ann. 1955, 56, 407-417.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE), GREENBERG (L) : Problems of standardization of manufactered dry penicillin sensitivity discs. Ant. ann. 1956-1957, 898-905.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE) : Control of antibiotic sensitivity discs. Antib. Ann. 1957-1958, 109-110.

- BRANCH (A), STARKEY (KH), POWER (EE) : The performance under standardized conditions of antibiotic sensitibity tests using discs that meet official canadian standards. Antib. ann. 1958-1959, 823-832.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE) : The international situation with reggard to the use of discs for antibiotic sensitivity tests. Antib. ann. 1958, 833-834.

- BRANCH (A), STARKEY (DH), POWER (EE) : Standardization of antibiotic sensitivity discs inadequate without standardization of methods and interpretation. Antib. Ann. 1959-1960, 581-586.

- BRAUDE (AI), DOCKRILL (M) : Inaccuracies in the disc method for determining bacterial sensitibity to aureomycin discovered by comparison with the tube dilution method. Lab. clin. med. 1952, 40, 149-153.

- BRAUDE (AI), BANISTER (J), WRIGHT (N) : Use of the gradient plate for routine clinical determination of bacterial sensitivities to antibiotics. Antib. ann. 1954-1955, 1139-1140.

- BRECHT (W), OESTERLE (D) : Uber Endocarditis listeriosa. Chemoth. 1962, 4, 573-579.

- BRENNER (JJ), LUBART (A) : Subacute bacterial endocarditis in a penicillin sensitive patient successfully treated with ACTH, chlor-trimeton, and penicillin - NY State J. Med. 1956, 1662-1663.

- BROCK (TD) : A method for studying antibiotic diffusion in agar. Ant. and Chemoth. 1957, 7, n° 5, 243-246.

- BROWN (JR), BECK (RW), WOODWARD (JM), PORTER (RP) : A rapid test for bacterial sensitivity to antibiotics. Am. J. clin. path. 1961, 35, 10-13.

- BURNELL (JM), KIRBY (WMM) : Turbidimetric measurement of the combined action of antibiotics on enterococci. Ant. and Chemoth. 1951, I, 405-408.

- BUSCH (LF) : Use of ristocetine (spontin) in staphylococcal infections. Ant. ann. 1958 -1959, 454-457.

- CALLAGHAN (RP), COHEN (SJ), STEWART (GT) : Septicaemia due to colonization of Spitz Holter valves by staphylococci. B M J 1961, n° 559, 860-863.

- CAMPANO (C), POLIMENI (R) : Grave endocardite stafilococcica guarita con ristocetina - Polici. prat. 1690, 67, 1810-1813.

- CAMPEAU (L), LEFEBRE (M) : Treatment of bacterial endocarditis by oral phenethicillin potassium (syncillin). Canada. Med. Ass. J. 1961, 84, 535-539.

- CASSANO (A), MAZZEO (M), FILICE (A), COSTA (C), GABRIELLI (G) : Considerazioni cliniche su 85 casi di endocardite batterica. La Rif. Med. 1962, 76, 1425-1431.

- CATHALA (J), LEPERCQ (G), PERIER (Mme) : Septicémies staphylococciques traitées par la ristocétine (Spontine). Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1960, 76, 777.

- CHABBERT (Y) : Intérêt clinique du dosage de la pénicilline dans les liquides organiques. Technique de B. SUREAU : ses résultats. Ann. Biol. Clin., 1947, 5, 411-416.

- CHABBERT (Y) : Le titrage de la sensibilité microbienne aux antibiotiques. Ann. Biol. Clin. 1948, 6, 425-444.

- CHABBERT (Y) : Titrage de la sensibilité des germes aérobies aux antibiotiques par la méthode de la cupule en gélose. Ann. I.P. 1949, 76, 68-71.

- CHABBERT (Y) : Quelques points particuliers à propos de la méthode des disques pour la détermination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques. Ann. Biol. Clin. 1951, 9, n° 10-11, 544-550.

- CHABBERT (Y) : Evolution de la sensibilité des germes aux antibiotiques dans la pratique civile. CIE : Les antibiotiques et les maladies de l'enfance 1952, réunion et Conf. III.

- CHABBERT (Y) : Action des associations d'antibiotiques sur les germes aérobies. Ann. Inst. Pasteur 1953, 84, n° 3, 545-561.

- CHABBERT (Y), BOYER (F), DECHAVASSINE (M) : Détermination de la sensibilité microbienne aux sulfamides par une méthode de disques séchés. Ann. Inst. Pasteur 1953, 85, n° 1, 56-63.

- CHABBERT (Y) : Technique simplifiée pour l'étude de l'action des associations d'antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur 1953, 85, 122-125.

- CHABBERT (Y) : Les erreurs du test de sensibilité aux antibiotiques. Presse Méd. 1954, 62, n° 27, 565.

- CHABBERT (Y) : Les disques séchés pour la préparation des solutions d'antibiotiques. Leur utilisation pour la détermination du pouvoir bactériostatique et bactéricide des antibiotiques isolés et des associations. Ann. Biol. Clin. 1955, 13, 37-42.

- CHABBERT (Y) , VERON (M) : Action des associations d'antibiotiques sur les staphylocoques polyrésistants ; synergie érythromycine-bacitracine. Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88, n° 5, 656-660.

- CHABBERT (Y), HERVE (J) : antagonisme in vitro entre l'érythromycine et la spiramycine. Ann. Inst. Pasteur 1956, 90, 787-790.

- CHABBERT (Y) : Questions pratiques sur la détermination de la sensibilité des germes aux antibiotiques. La Vie Méd. 1956, 37, n° 6 : 765-772.

- CHABBERT (Y), BOULINGRE (H) : Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique. Rev. Fr. d'Etudes Chim. Biol. 1957, 2, N° 6, 636-640.

- CHABBERT (Y) : Une technique nouvelle d'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques : le transfert sur cellophane. Ann. Inst. Pasteur 1957, 93, n° 3 : 289-299.

- CHABBERT (Y) : Valeur des techniques de laboratoire destinées à orienter la thérapeutique par association d'antibiotiques. IIIème Congrès Biol. Clin. BRUXELLES 1957, 141-187.

- CHABBERT (Y), BERROD (J), BENOCH (H), DUMAS (J) : Activité antistaphylococcique de la novobiocine. Presse Méd. 1958, 66, n° 36, 809-812.

- CHABBERT (Y) : Alcune osservazioni sull attivita in vitro della colimicina. Minerva med. 1958, 49, 4483-4488.

- CHABBERT (Y) : Evolution des populations bactériennes résistantes sous l'influence des antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur 1959, 97, n° 1, 41-52.

- CHABBERT (Y) : Choix des antibiotiques dans les staphylococcies graves à bactéries résistantes. Antibiotica et Chem. 1960, 8, 302-306.

- CHABBERT (Y) : Y a-t-il une base rationnelle à l'emploi des associations d'antibiotiques. Med. Hyg. Genève 1960, 18, nº 476, 674-676.

- CHABBERT (Y) : Courbes d'effet bactériostatique des associations de colistine avec les tétracyclines et la kanamycine. Ann. Inst. Pasteur 1961, 100, supplt au nº 4, 53-58.

- CHABBERT (Y), SUREAU (B), MARTIN (L.R.), VIAL (H) : Mécanisme d'action des antibiotiques dans les endocardites bactériennes à streptocoques. Congrès de cardiol. de Mexico.

- CHABBERT (Y), BAUDENS (JC) : Souches de staphylocoques résistants naturellement à la méthicilline et à la 5-méthyl-3 phényl-4 isooxazolylpenicilline (P 12). Ann. Inst. Pasteur 103, 222-230, 1962.

- CHAMBON (L) : Contribution à l'étude de l'action des associations d'antibiotiques. C.R. Acad. Sci. 1955, 240, 372-374.

- CHARMASSON (R) : la flabelline. A Propos d'un cas de septicémie à staphylocoque avec ostéomyélite tibiale. Sem. Hôp. 1962, 37, 1792-1793.

- CHENG (L), STRATEN (S von), SNELL JF) : Studies in metabolic spectra. VI An. evaluation of the synergistic action between PA 1114 A and B in vitro. Antib. and Chemoth. 1960, 10, 671-681.

- CHIMENES (H), OUTZEKOUSKY (G), CHOURAKI (L) : septicémie à staphylocoque avec localisations endocarditiques et pulmonaires. Efficacité de l'association dérivée de l'acide pénicillanique-staphylomycine. Bull. mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1961, nº 18-19, 719-722.

- CLAPPER (WE), WOOD (DC), BURDETT (RI) : Comparison of tetracycline sensitivities by tube and disc methods and to other antibiotics. Antib. and Chemoth. 1954, 4, nº 9, 978-981.

- CLUZEL (R), VAURS (R), CLUZEL-NIGAY (M), VERNEER (M) : Une nouvelle technique d'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques dérivée du "transfert sur cellophane". La disposition en croix. Ann. Inst. Pasteur 1960, 98, nº 5, 928-932.

- CLUZEL (R), VERNEER (M), VAURS (R.), CLUZEL-NIGAY (M) : Comparaison du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques au sein du groupe érythromycine-spiramycine [illegible]mycine-oléandomycine sur les staphylocoques pa[illegible]gènes. Ann. Inst. Pasteur 1960, 99, nº 6, 875-882.

- CLUZEL-NIÇAY (M), VAURS (R), GRAS (H), CLUZEL (R), GROS (C) : Activité de 15 antibiotiques usuels sur 25 souches d'entérobactériacés et pseudomonacès : bactétiostase et bactéricide. Sem. Hôp. (Path. Biol.) 1959, 6, 1225-1228.

- COHEN (S) : Staphylococcal infections of the heart. Cir. 1959, 20, 96.

- COLEMAN (VR), GUNNISON (JB), JAWETZ (E) : Participation of erythromycin and carbomycin in combined antibiotic action in vivo. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 83, n° 4, 668-670.

- COLLINS (AM), CRAIG (G), ZAIMAN (E), ROY (TE) : A comparison between disk-plate and tube dilution methods for antibiotics sensitivity testing of bacteria. Canad. J. Public Health 1954, 45, 430-439.

- COLLINS (HS), HELPER (AN), BLEVINS (A), OLENBERG (G) : staphylococcal bacteremia. Ann. N Y Acad. Sci. 1956, 65, 222-234.

- COOPER (KE), WOODMAN (D) : The diffusion of antiseptics throug agar gels with special reference to the agar cup assay method of estimating the activity of penicillin. J. Path. Bact. 1946, 58, 75-84.

- COOPER (KE), LINTON (AH) : The importance of temperature during the early hours of incubation of agar plate in assays. J. Gen. Microb. 1952, 7, 8-13.

- COOPER (KE) : Theory of antibiotic inhibition zones in agar media. Nature 1955, 176, n° 4480, 510-511.

- COSTE (F), DELBARRE (F), BASSET (G et F) : Syndrome malin apparenté au phénomène de Schwartzman au cours d'une staphylococcie maligne. Sem. Hôp. 1957, 1251-1255.

- COSTE (F), LAURENT (F), CHABBERT (Y),KAHN (MF) : Traitement d'un cas d'endocardite maligne aiguë par la ristocétine. Guérison suivie depuis 15 mois. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1960, 76, 750.

- COSTE (F), DELBARRE (F), MASSIAS (P), NOBILLOT : Endocardite d'Osler à staphylocoque doré. Effet temporaire de la pénicilline G. Guérison par l'emploi d'une pénicilline synthétique insensible à la pénicillinase. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1961, 77, n° 5-6, 149-152.

- COX (F), Jr, COLVILLE (JM), TRUANT (J), QUINN (EL) : Further observations on the use of large doses of oral penicillin V (phénoxymethylpenicillin). Antib. Ann. 1956-57, 262-284.

- COX (R), SOCKWELL (G), LANDERS (B) : Bacillus subtilis septicemia. Report of a case and review of the literature. New Engl. J. Med. 1959, 261, 894-901.

- CUPPLES (JFB), PERRY (AW) : Acute staphylococcal endocardits treated successfully with tetracycline-oleandomycin. Canad. Med. Ass. J. 1957, 77, 699-700.

- CURREY (HLF) : Staphylococcal septicaemia and pyaemia. South Afr. Med. J. 1962, 36, 1072-1078.

- CURTIN (JA), PETERDORF (RG), BENNETT (IL) Jr : Acquired arteriovenous fistula complicated by pseudomonas aeruginosa endarteritis and endocarditis. Bull. J. Hopkins hosp. 1957, 101, 140-148.

- CUSACK (PB) : Fucidin in staphylococcal septicaemia. Lancet 1962, 2, 403.

- CUTLER (JG), ONGLEY (PA), SCHWACHMAN (H), MASSELL (BF), NADAS (AS) : Bacterial endocarditis in children with heart disease. Pediatrics 1958, 22, 706-714.

- CZERKINSKY (B), DIDING (N), OUCHTERLONY (O) : A new method of determination of bacterial sensitivity to chemotherapeutic agents by means of paper strips. Scand. J. Lab. Clin. Investig. 1955, 7, n° 3, 259-263.

- DAIKOS (GK), KONTOMICHALOU (P) : Persistence of staphylococcus to methicillin and oxacillin. Observations on two cases of endocarditis. Arch. Int. Med. 1963, 111, 719-724.

- DALTON (JC), WILLIAMS (B), ATKINS (L) : Staphylococcal endocarditis after mitral valvulotomy. Report of three cases. New Engl. J. Med. 1956, 254, 205-210.

- DALY (AK), KASS (EK); Infections due to organism of the genus Herellea. Arch. Int. Med. 1962, 110, 580-591.

- DARBON (A) : Etude clinique de la pristimamycine (7293 RP) en pathologie infectieuse et principalement dans les staphylococcies. Sem. Ther. (Sem. Hôp.) 1961, 37, 741-743.

- DARNELL (JE) Jr, PESCH (BD), GLASER (JR) : Effect of penicillin on group of streptococci in vivo in the absence of leucocytes. J. Lab. Clin. Investig. 1955, 34, 1237-1241.

- DAVID (NA), BURGNER (PR) : Clinical effectivness and safety of novobiocin. Antib. Med. 1956, 2, 219-229.

- DAVIS (A), RAMSAY (AH), MANN (AJ) : Resistant staphylococcal puerpueral septicemia susceptible to vancomycin. B M J 1958, 2, 1394.

- DAVIS (DS), ROMANSKY (MJ) : Successful treatment of gonococcic endocarditis with erythromycin. Review of the literature. Am. J. Med. 1956, 21, 473-480.

- DAVIS (PL) : Bacteriophage. Successful use in a case of M. pyogenes aureus bacteremia and enterocolitis. Med. times 1955, 83, n° 6, 605-608;

- DEANE (RM), RUSSEL (KP) : Enterobacillary septicemia and bacterial shock in septic abortion. Am. J. Obst. Gyn. 1960 : 79, 528-541.

- DEBRE (R), PEYRE (M), VELU (H), GERBEAUX (Cl) : staphylocoques et associations d'antibiotiques "in vitro". Résultats, signification. Rev. Imm. 1954, 18, 113-139.

- DEHERRIPON (H), FOURNIER (A), CROCEL (L), DENOEUD (F) : Septicémie à streptocoques avec péritonite et pleurésies purulentes chez un enfant de 3 ans traités par l'hibernation. Guérison. J. Sci. Med. Lille 1954, 72, n° 3, 121-126.

- DEPARIS (M), SARRAZIN (A), NAJEAU (Y), CHABBERT (Y), LEVILAIN, Melle MAGARD (H) : Etat septicémique à Moraxella Lwoffi. Presse Med. 1956, 751.

- DEPARIS (M), NATIVELLE (J), SARRAZIN (A) : Intérêt et limites de la techniques des hémoovocultures dans certains cas de maladies infectieuses à hémoculture négative. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, n° 31-32, 1087-1091.

- DEPARIS (M), NATIVELLE (J), SARRAZIN (A) : Intérêt de l'hémoovoculture dans certains cas de maladie d'Osler à hémocultures négatives. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, n° 3, 221-229.

- DEROT (M), KAHN (J), MAZALTON (A) : Maladie d'Osler guérie par l'érythromycine employée à fortes doses et prolonguée. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1954, 70, 162-166.

- DESPOIS (R), PINNAT (S) : Potentialisation de la pénicilline par différents antibiotiques in vitro. C.R. Soc. Biol. 144, 23-25.

- DEUTON (C), PAPPAS (EG), URICCHIO (JF), GOLDBERG (H), LIKOFF (W) : Bacterial endocarditis following cardiac surgery . Circ. 1957, 15, n° 4, 525-531.

- DOMART (A), WOLFROMM (R), HAZARD (J), HESSE (JC) : Endocardite d'osler chez un sujet sensibilisé à la pénicilline : technique de désensibilisation. Bull. Méd. Soc. Med. Hôp. Paris, 1959, 75, n° 9-10-11, 351-360.

- DOMART (A) : Le traitement des staphylococcémies. Acquis. Med. Rec. 1960, 95-98.

- DONEUX (J), WANTERS (G) : staphylocoques et antibiotiques du groupe de l'érythromycine. Rev. Belge Path. Med. Exp. 1961, 28, 365-375.

- DORMER (AE) : The treatment of bacterial endocarditis. Brit. Med. Bull. 1960, 16, 61-66.

- DOTY (GL), LOOMUS (GH), WOLF (PL) : Pasteurella endocarditis. New Engl. J. Med. 1963, 268, 830-832.

- DOUJAK (PH), HUEBER (EF), LAGLER (P), THALER (H) : Die oralle Penicillinbehandlung der subakuten bakteriallen Endocarditis. Wien Klin. Wchs. 1959, 71, 494-497.

- DOUTHWAITE (AH),TRAFFORD (JAP), Mc GILL (DAF), EVANS (IE) : Methicillin . B M J 2, 6-8, 1961.

- DOWLING (FH), LEPEER (MH), JACKSON (GD) : When should antibiotics be used in combinations. JAMA 1953, 151, n° 10, 813-815.

- DOWLING (FH) : Mixtures of antibiotics. JAMA 1957, 164, n° 1; 44-48.

- DUKE (CJ), KATZ (S), DONHOE (RF), FEDORKO (J) : A critical clinical evaluation of kanamycin in severe infections. Antib. Ann. 1958- 59, 595-604.

- DYE (WE), MITCHELL (RB), JACKSON (JLW) : Agar diffusion method estimating antimicrobial activity of combinations of chemotherapeutic agents. Texas rep. Biol. Med. 1954, 12, 172.

- DYE (WE) : An agar diffusion method for studying the bacteriostatic action of combinations of antimicrobial agents. Antib. ann. 1955-56, 374-382.

- EAGLE (H) : Speculations as to the therapeutic significance of the penicillin blood level. Ann. Int. Med. 1948, 28, 260-278.

- EAGLE (H), MUSELMAN (AD) : The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J. Exp. Med. 1948, 88, 99-131.

- EDITORIAL : The clinical use of antibiotics in combination. Arch. Int. Med. 1957, 99, 536-538.

- EHRENKRANTZ (NJ), COHEN (H), ROMERO (A) : The clinical evaluation of vancomycin in treatment of refractory staphylococcal infections. Arch. Int. Med. 1960, 106, 842-851.

- EISENBERG (GM), WAGNER (BM): Bacterial susceptibility to antibiotics. II Determination by means of a standardized routine procedure having clinical significance. Am. J. Med. 1952, 223, 600-606.

- EISENBERG (GM), O'LOUGHLIN (JM) : Bactérial susceptibility to antibiotics. III Study of activity in vitro of combinations of antibiotics. IV : Activity of selected combinations of antibiotics compared with activity of separed components. Am. J. Clin. Path.1953, 23, 1040-1049, 1050-1054.

- EISENBERG (GM), WEISS (W), SPIVACK (AP), FLIPPIN (HF) : Laboratory and clinical experience with leucomycine, a new antibiotic. Antib. Med. Clin. Ther. 1960, 7, n° 9, 546-552.

- ELEK (SD), HILSON (GRF) JEWELL (P); Laboratory espects of combined antibiotic treatment. BMJ 1953, 4, n° 48-49, 1298-1300.

- ELEK (SD), HILSON (GRF) : Combined agar diffusion and replica plating techniques in the study of antibacterial substances. J. Clin. Path . 1954, 7, 37-44.

- ELIACHAR (E), HERVE (A), LODS (JC) : Septicémies à bactérium alkalescens. Sem. Hôp. 1959, 35, n° 27, 1986-1989.

- ENGER (E), JACOBSEN (S) : Studies in subacute bacterial endocarditis. Acta Med. Scand. 169, 227-236.

- ENGLISH (AR), Mc BRIDE (J), HALSEMA (G van), CARLOZZI (H) : Biologic studies on PA 775, a combination of tetracycline and oleandomycine with synergistic activity. Antib. and Chemoth. 1956, 6, 511-522.

- ERICSSON (H), LAGERKRANTZ : Determination de la sensibilité des germes in vitro et évaluation clinique des résultats. Les Antib. et les Mal. Enf. CIE 1952, Réun. Conf. III.

- ERICSSON (H) : Antibiotherapy : clinical and bacteriological aspects (titre traduit). Nord. Med. 1957, 57, n° 10, 360-364.

- ERICSSON (H), MALMBERG (G) : Determination of bacterial sensitivity in vitro and its clinical evaluatuion. Antib. and Chemoth. 1959, 6, 41-47.

- ERICSSON (H) : The paper disc method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics. Studies on the accuracy of the technique. Scand. J. Clin. Lab. invest. 1960, 12, n° 4, 408-413.

- ETICSSON (H) ; TUNEVALL (G), WICKMAN (K) : The paper disc method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1960, 12, n° 4, 414-422.

- ERICSSON (H) : Rational use of antibiotics in hospitals : studies on laboratory methods and discussion of the biological basis for their clinical application. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1960, 12 supplt 50, 59 pages.

- ERICSSON (H) : Rational use of antibiotics. Courrier CIE 1961 II, n° 4, 213-218.

- ERLANSON (P) : Determination of the sensitivity in vitro of bacteria to chemotherapeutic agents. Acta Path. Micr. Scand. 1951 supplt 85, 5-62.

- FAIRBROTHER (RW), RAO (A) : A direct disc technique for determining the sensitivity of organism to the sulfonamides. J. Clin. Path. L954, 7 : 69-72.

- FAIRBROTHER (RW), SOUTHALL (JG) : In vitro activity of sigmamycin. Lancet 1957, 2, 974-976.

- FEDER (IA) : Treatment of subacute bacterial endocarditis with negative blood cultures. Am. J. Med. 1955, 18, n° 4, 602-607.

- FEKETY (FR) Jr, CLUFF (LE) : Studies on the antibiotic therapy of serious staphylococcal infections. Ann. Int. Med. 1962, 56, 198-206.

- FINLAND (M), WILCOX (C), FRANK (PF) : In vitro sensitivity of human pathogenic strains of streptococci to seven antibiotics (penicillin, streptomycin, bacitracin, aerosporin, aureomycin and chloramphenicol). Am. J. Clin. Path. 1950, 20, 208-217.

- FINLAND (M), WILCOX (C) : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics : penicillin with other antibiotics against penicillin-resistant, staphylococci. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 83, n° 3, 605.

- FINLAND (M) : Editorials : Present status of tests for sensitivity of bacteria to antimicrobial agents. Am. J. Clin. Path. 1955, 25, n° II, 1333-1335.

- FINLAND (M) : Staphylococci, antibiotics and endocarditis. Circ. 1957, 15,641-645.

- FINLAND (M) : Antibiotics for staphylococcal infections. Med. Clin. North. Am. 1958, 42, n° 5, 1179-1194.

- FINLAND (M) : Current status of therapy in bacterial endocarditis. JAMA 1958, 166, n° 4, 364-373.

- FINLAND (M) : Treatment of pneumonia and other serioux infections. New Engl. J. Med. 1960, 263, 207-221.

- FINLAND (M), HIRSCH (HA), WALLMARK (G) : Pathogenic staphylococci isolated at Boston City Hospital in 1958 ; phages types and antibiotic susceptibility. Arch. Int. Med. 1960, 105, 382-397.

- FLEURY (R), WIOT (A) : Septicémie post-opératoire. Hibernation. Guérison. Pres. Med. 1955, 63, 941-942.

- FOLTZ (EL), STEERS (E), GRAVES (SS), SURIANO (HJ) : Initial comparative study of susceptibility tests as performed with a replicating device. Antib. Ann. 1959, 60, 596-603.

- FORBES (JR) : Antibiotic synergism and antagonism. Editorial B M J 1950, 2, 1160.

- FORBES (JR) : Combined penicillin and streptomycin. B M J 1951, 2, 1145.

- FORFAR (JO), MACABBE (AF) : Erythromycin : a review. Antib. et Chemoth. 1957, 4, 115-157.

- FORKNER (CE), FREI (E), COMB (J), UTZ (JP) : Pseudomonas septicemia. Am. J; Med. 1958, 25, n° 6, 877-899.

- FRIEDBERG (CK) : Heart diseases 1956, 2ème Edition, 914-957.

- FRIEDBERG (CK), GOLDMAN (HM), FIELD (LE) : Study of bacterial endocarditis comparison in ninety five cases. Arch. Int. Med. 1961, 107,6.

- FROMENT (R), THIVOLET (J) : Comment conduire actuellement le traitement de l'endocardite infectieuse. Rev. Prat. 1956, 6, n° 17, 1867-1876.

- FULLERTON (JM), SMITH (AJ) : Rapid changes in sensibility to streptomycin and erythromycin in staphylococcal septicaemia. Lancet 1956, 2, 818-819.

- GALLEGO (A) : Interaction of antibiotics fowth internat. Cong. Biochemistry 1959, 135, 5.

- GARDNER (L), PINES (A), STEWART (SM) : Fulminating and fatal pneumonia and septicemia due to achromobacter anitratum. B M J 1960, 1, 1108-1109.

- GARRETT (ER) : Classification and evaluation of combined antibiotic activity. Antib. and Chemoth. 1958, 8, 8-20.

- GARROD (LP) : Combinations of antibiotics, synergism and antagonism. CIE. Les antibiot. et les mal. enf. 1952, Réun. Conf. III.

- GARROD (LP) : Combined therapy in bacterial infections. B M J 1953, 1, n° 4817, 953-957.

- GARROD (LP) : The practical significance of sensitivity tests. IIIème Cong. Inter. Biol. Clin. Bruxelles 1957, 129-140.

- GARROD (LP), SCOWEN (EF) : The principles of therapeutic use of antibiotics. Brit. Med. Bull. 1960, 16, 23-28.

- GARROD (LP), WATERWORTH (PM) : Methods of testing combined antibiotic bactericidal action and the significance of the results. J. Clin. Path. 1962, 15; n° 4, 328-338.

- GARROD (LP), WATERWORTH (PM) : The risks of dental extraction during penicillin treatment. Brit. Heart. J. 1962, 24, 39-46.

- GERACI (JE), MARTIN WJ) : Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. IV Successful short-term (two weeks) combined penicillin-dihydrostreptomycin therapy in subacute bacterial endocarditis caused by sensitive penicillin streptococci. Circul. 1953, 8, n° 4, 494-509.

- GERACI (JE), MARTIN (WJ) : Antibiotic therapy of bacterial endocarditis : VI Subacute enterococcal endocarditis clinical pathologic and therapeutic considerations of 33 cases. Circul. 1954, 10, n° 2, 173-194.

- GERACI (JE) : Further experiences withe short-terme (2 weeks) combined penicillin-streptomycin therapy for bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 1955, 30, n° 9 192-200.

- GERACI (JE), HELLMAN (FR), NICHOLS (DR), WEELLMAN (WE), ROSS (GI) : Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic : vancomycin. Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 1956, 31, 564-582.

- GERACI (JE) : Antibitotic therapy of bacterial endocarditis. VII Vancomycin for acute micrococcal endocarditis. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 1958, 33, n° 7, 172-181.

- GERACI (JE) : The antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Therapeutic date on 172 patients seen from 1951 through 1957 : additionnal observations on short-term therapy (two wekks) for penicillin sensitive streptococcal endocarditis. Med. Clin. North. Amer. 1958, 42, n° 4,1101-1140.

- GERACI (JE), DEARING (WH) : Salmonella panama endocarditis cured with kanamycin therapy. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1962, 37, 552-560.

- GERACI (JE), NICHOLS (DR), WELLMAN (WE) : Vancomycin in serioux staphylococcal infections. Arch. Int. Med. 1962, 109, 507-515.

- GIARD (P), JONCKHEERE (JM de), HENNINOT (E) : Septicémie puerpuérale à ristella. Guérison par association transfusion et antibiotiques. J. Sci. Med. Lille, 1961, 79, 135-140.

- GIRAUD (G), CAZAL (P), LATOUR (H), LEVY (A) , PUECH (P) : Indications de la splénectomie dans la maladie d'Osler. Arch. Mal. coeur vx 1954, 117, 410-417.

- GIRAUD ( ), CAZAL (P), LATOUR (H), LEVY (A), PUECH (P) , RIBSTEIN (M) : Quatre ans d'observation de la splénectomie dans la maladie d'Osler. Mont. Med. 1954, 46, 552-559.

- GODEAU (P), SLAMA (R) : Les endocardites bactériennes. La Vie Méd. 1962, 43, n° 13, 28-32.

- GODLEWSKI (G et J) : Synthèse des assises départementales sur les staphylcoccies. Ass. Méd. 1955, 6-93.

- GOETZ (O) : Die Wirkung von Erythromycin in Kombinationen mit anderen antibiotica auf Escherichia Coli. Klin. Wchs 1956,34, 479-481.

- GOLD (JA) : Current status of therapy with semisynthetic penicillins. Antimicrob agents and Chemoth. 1961: 693-696 (Cité par KLEIN et FINLAND).

- GOMZE LUS (R) : The phenomenon of resistant colonies within the inhibition zone. Intern. Rec. Med. 1959, 172, n° 5, 285-288.

- GOODMAN (S), BERRY (RH), BENJAMIN (JE), SCHIRO (HS) , HAMBURGER (M) : Subacute bacterial endocarditis treated with oral penicillin. Arch. Int. Med. 1959.

- GOUFFAULT (J), BOUDESSEUL (B), LEMMENN (G) : Endocardites d'Osler à staphylocoque doré. Guérison par la magnamycine. Conc. Méd. 1956, 78, n° 45, 4693-4696.

- GOULD (JC), BOWIE (JH) : The determination of bacterial sensitivity to antibiotics. Edinb. Med. J. 1952, 59, n° 4, 178-199.

- GOULD (JC) : La surveillance de l'antibiothérapie par le laboratoire. Med. Hyg. Genève 1960, 18, n° 476, 677-678.

- GOULD (JC) : The laboratory contrôl of Antibiotic therapy. Brit. Med. Bull. 1960, 16, 29-34.

- GOULD (JC) : The laboratory contrôle of antibiotic therapy, Chemoth. 1961, 3, n° 5, 677-486.

- GREENBERG (L), FITZPATRICK (KM), BRANCH (A) : The status of the antibiotic disc in Canada, Canad. Med. Ass. J. 1957, 76, n° 3, 194-196.

- GREER (JE), MENARD (RR), LESNEY (PF) : Antibiotic concentrations in discs used for susceptibility testing of staphylococci. Antib. Ann. 1958-1959, 818-822.

- GROVE (DC), RANDALL (WA) : Assays methods of antibiotics. A laboratory manual. Antib. Monogr. Med. Encyc. Inc. 1955, 238 pages.

- GUNNISON (JB), JAWETZ (E), COLEMAN (VR) : The effect of combinations of antibiotics on enterococci in vitro. J. Lab. Clin. Med. 1940, 36, n° 6, 900-911.

- GUNNISON (JB), COLEMAN (VR), JAWETZ (E) : Interference of aureomycin and of terramycin with action of penicillin in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 75, 549-552.

- GUNNISON (JB), SPECK (RS), JAWETZ (E), BRUFF (JA) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : the effect of sulfadiazine on the action of penicillin in vitro and in vivo. Antib. and Chemoth. 1951, I, 259-266.

- GUNNISON (JB), SHEVKY (MC), BRUFF (JA), COLEMAN (VR), JAWETZ (E) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : the effect in vitro of combinations of antibiotics on bacterial of varying resistance to single antibiotics. J. Bact. 1953, 66, n° 2, 150-158.

- GUNNISON (JB), JAWETZ (E) : Sensitivity tests with combinations of antibiotics unsuitability of dis method. J. Lab. Clin. Med. 1953, 42, 163-164.

- GUNNISON (JB), KUNISHIFE (E), JAWETZ (E) : Bactericidal action of neomycin on non multiplying bacteria; optimal zone phenomenon. Antib. Ann. 1954-55, 190-196.

- HABERMAN (S) : The use of routine antibiotic sensitivity tests in the treatment of varioux infections. Antib. and Chemoth. 1958, 8, n° 12, 615-625.

- HAIGHT (T), FINLAND (M) : Observations on mode of action of erythromycin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 81, 188-193.

- HALL (B).: The management of bacterial endocarditis with notes on 65 treated cases. Med. Clin. North. Amer. 1957, 41 (1), 185-202.

- HALL (WH), GOLD (D) : Shock associated with bacteremia. Arch. Med. 1955, 96, 403-412.

- HAMBURGER (M), STEIN (L) : A successful two-weeks penicillin schedule for subacute bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive, streptococcus viridans. J. Lab. Clin. Med. 1950, 36, 831-832.

- HAMBURGER (M), MUETHING (D) : The in vitro sensitivity to eight antibiotics of streptococci and staphylococci recovered from cases of bacterial endocarditis. J. Lab. Clin. Med. 1951, 37, 60-63.

- HAMBURGER (M), STEIN (L) : Streptoccus viridans subacute bacterial endocarditis : two weeks treatment schedule with penicillin. JAMA 1952, 149, n° 6, 542-545.

- HAMBURGER (M), CARLETON (J) : The similarity of bactericidal rates of penicillin for streptococcus viridans from successfully treated cases of bacterial endocarditis and from cases which relapsed. J. Lab. Clin. Med. 1955, 46, 41-47.

- HAMBURGER (M) : The management of bacterial endocarditis. Amer. Pract. Dig. Trat. 1956, 7, 1085-1089.

- HAMBURGER (M) ; CARLETON (J) : Bactericidal action of penicillin and tetracycline against gram + cocci. Arch.Int. Med. 1960, 105, n° 3, 372-382.

- HAMBURGER (M), KAPLAN (S), WALKER (WF) : Subacute bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci : value of oral phenoxymethyl penicillin and intramuscular streptomycin. JAMA 1961, 175, 554-557.

- HANNOUN (Cl), VIGOUROUX (J), SCHNEIDER (J) : Isolement de formes granulaires de bactéries dans 2 cas d' endocardites malignes à hémoculture négative ou négativée. Presse Méd. 1957, 65, 1608-1611.

- HAVARD (CWH), GARROD (LP), WATERWORTH (PM) : Deaf or dead ? A case of subacute bacterial endocarditis treated with penicillin and neomycin. B M J 1959, I, 688-689.

- HERMAN (LG) : An antibiotic sensitivity testing method with mixed bacterial cultures. Antib. Ann. 1954-55, 1067-1072.

- HENRY (MC), MARTIN (WJ) : Bacteremic shock due to gram-negative enterocbaccilli. Prod. Staff. Meet. Mayo Clin. 1962, 37, 162-176.

- HERMAN (LG) :Antibiotic sensitivity using pretreated plates. Preliminary report. Antib. Ann. 1957-58, 111-113.

- HERMAN (LG) : Antibiotic sensitivity using pretreated plates. II A demonstration of inhibitory activity with a low level combination of a sulfonamide and polymyxin B against proteus species. Antib. Ann. 1958-59, 836-839.

- HEWITT (WM), JOHNSON (BL) : Treatment of bacterial endocarditis. Dis. chest. 1963, 43, 631-638.

- HEWITT (WL) et Coll. : Clinical experience with dimethoxyphenylpenicillin. In A Symposium on the new dimethoxyphenylpenicillin. Edited by P.A. BUNN, 220 p. Syracuse N.Y. Satta Univ. of N.Y. U State M Center 1961, 117-145 (cité par SABATH,POSTIC et FINLAND).

- HICKIE (JB) : Bacterial endocarditis in Sydney 1950-1959. Med. J; Austr. 1961, I, n° 25, 929-934.

- HILSON (GRF), ELEK (SD) : Routine testing of the bactericidal action of antibiotics for clinical purposes. J. Lab. Clin. Med. 1954, 44, 589-594.

- HIRSCH (HA), FINLAND (M) : Antibacterial activity ef serum of normal subjects after oral doses of demethylchlor(tetracycline, chlortetracycline, and oxytetracycline. New Engl. J. Med. 1959, 260, n° 22, 1099-1104.

- HIRSCH (HA), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : antibacterial action of serum after ingestion of novobiocin or tetracycline or both. New Engl. J. Med. 1960, 262, n° 5, 209-214.

- HOBBY (GL) and al. : Antimicrobial action of terramycin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1950, 53, 266-276.

- HODGES (RM), ALBAREZ (RR de) : Puerpueral septicemia and endocarditis caused by pseudomonas aeruginosa. JAMA 1960, 173, 1081.

- HOEPRICH (PD), CHERNOFF (HM) : Subacute bacterial endocarditis due to listeria monocytogenes. Am. J. Med. 1955, 19, 488-494.

- HOETTE (I), STRUYX (AP) : A modified method for evaluation of clinical usefulness of antibiotics. J. Lab. Clin. 1958, 51, n° 4, 638-653.

- HOFFMAN (RV), JACKSON (GG), TURNER (MP) : Reliability of antibiotic sensitivity tests as determined by a survey study. J. Lab. Clin. Med. 1958, 51, n° 6.

- HORTSMAN (HA) Jr : Oral penicillin V therapy in treatment of patients with bacterial endocarditis. Antib. Med. Clin. Ther. 1960, 7, n° 1, 41-43.

- HOYT (RE), LEVINE (MG) : A method for determining sensitivity to penicillin and streptomycin. Sci. 1957, 106-171.

- HOYT (RE) : Antibiotic sensitivity tests on microaerophilic bacteria and on strains of mycobacterium tuberculosis using compressed tablets. Antib. and Chemoth. 1951, 2, 469-471.

- HOYT (RE), BURWELL GOOLDEN (E) : Antibiotic sensitivity testing : a survey of commercially available testing sets. antib. and Chemoth. 1952, 2, n° 7, 375-380.

- HUMPHREY (JH), LIGHBOWN (JW) : A general theory for plate assay of antibiotics with some practical applications. J. Gen. Microb. 1952, 7, 129-143.

- JACKSON (GG), FINLAND (M) : Turbidimetric method for determining sensitivity of bacteria to antibiotics. J. Lab. Clin. Med. 1951, 38, n° 2, 289-307.

- JACKSON (GG), FINLAND (M) : Comparison of methods for determining sensitivity of bacteria to antibiotics in vitro. Arch. Int. Med. 1951, 88, n° 4, 446-460.

- JACKSON (GG) : The value and clinical application of determining bacterial sensitivity to antibiotics. Ped. Clin. North. Amer. 1955, 305-316.

- JACKSON (JLW), DYE (WE), MITCHELL (RB) : Use of hemoglobin indicator for rapid method of determining antibiotic sensitibity of microorganisms. Tex. Rep. Biol. Med. 1954, 12, 171-172.

- JADIN (J) : Activité bactéricide de l'association kanamycine-pénicilline. Ann. Soc. belge Med. Trop. 39, n° 6, 831-846.

- JAHN (JP), BOLING (L), MEAGHER (R), PETERSON (HH), THOMAS (G), FISHER (BM), THILL (AE), BALCH (HE), KINSELL (LW) : The combination of ACTH-cortisone-hydrocortisone with antibiotics in the management of overwhelmingly severe infections. J. Ped. 1954, 44, n° 6, 640-657.

- JAWETZ (E), SPECK (RS) : Joint action of penicillin with chloramphenicol on an experimental streptococcal infection of mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950 74, 93-96.

- JAWETZ (E), MARSHALL (MS) : The role of the laboratory in antibiotic therapy. J. Ped. 1950, 37, n° 4, 545-554.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), COLEMAN (VR) : The combined action of penicillin with streptomycin or chloromycin on enteroccocci in vitro. Sci. 1950, III, 254-256.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), SPECK (RS) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : the interference of aureomycin, chloramphnicol and terramycin with the action of streptomycin. Am. J. Med. Sci. 1951, 222, n° 4, 404-412.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB) : The determination of sensitivity to penicillin and streptomycin of enterococci and streptococci of the viridans group. J. Lab. Clin. Med. 1950, 35, 488-496.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), SPECK (RS) : Antibiotic synergism and antagonism. New Engl. J. Med. 1951, 245, 966-968.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), BRUFF (JB), COLEMAN (VR) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : synergism among seven antibiotics against various bacteria in vitro. J. Bact. 1952 , 64, n° 1, 29-39.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), SPECK (RS), COLEMAN (VR) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : the interference of chloramphenicol with the action of penicillin. Arch. Int. Med. 1951, 87, n° 3, 349-359.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB) : Studies on antibiotic synergism and antagonism : a scheme of combined antibiotic action. Antib. and Chemoth. 1952, 2, 243-248.

- JAWETZ (E) : Antibiotic synergism and antagonism. Arch. Int. Med. 1952, 90, n° 3, 301-309.

- JAWETZ (E) : Aspects theoriques et pratiques des associations d'antibiotiques. Med. Hyg. Genève 1953, 11, n° 253, 399-400.

- JAWETZ (E) : The effect of cortisone upton the therapeutic efficacy of antibiotics. Sci. 1953, 118, n° 3071, 549-550.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB) : Antibiotic synergism and antagonism : an assessemen of the problem. Pharm. Rev. 1953, 5, 175-192.

- JAWETZ (E), COLEMAN (VR), GUNNISON (JB) : The participation of polymyxin B in combined antibiotic action. Ann. Int. Med. 1954, 41, n° 1, 73-88.

- JAWETZ (E), GUNNISON (JB), COLEMAN (VR) : Observations on the mode of action of antibiotic synergism and antagonism. J. Gen. Micr. 1954, 10, n° 2, 191-198.

- JAWETZ (E) : Effect of cortisone on therapeutic efficacy of antibiotics in experimental infections. Arch. Int. Med. 1954, 93, n° 6, 850-862.

- JAWETZ (E), GUNNISSON (JB), COLEMAN (VR), KEMPE (HC) : A laboratory test for bacterial sensitivity to combinations of antibiotic. Am. J. Clin. Path. 1955, 25, n° 9, 1016, 1031.

- JAWETZ (E), BERTIE (W), SONNE (M) : The participation of novobiocin and vancomycin in combined antibiotics action against staphylocci. Antib. Med. Clin. Ther. 1957, 4, 40-44.

- JAWETZ (E) : The "trough case" of bacterial endocarditis Circ. 1959, 20, n° 3, 430-437.

- JAWETZ (E) : Combined antibiotic therapy in serioux infections caused by drug-persistant staphylococci. (1956-1957), Arch. Int. Med. 1959, 103, n° 2, 289-307.

- JAWETZ (E), BRAINERD (HD) : Staphylococcal endocarditis résults of combined antibiotic therapy in fourteen consecutive cases (1956-1957). Am. J. Med. 1962, 32, 17-24.

- JEVONS (P) : "Celbenin" resistant staphylococci. B M J 1961, I, 124-125.

- JOHNSON (AC) : Bacterial endocarditis following mitral-valculotomy. Canad. Med. Ass. J. 1958, 79, 997-998.

- JOHNSON (AC) : Bacteroïdes infection ; with a report of a case cured by chloramphenicol. Canad. Med. Ass. J. Med. 1962, 86, 72-73.

- JONCHERE (H) - Dosage des antibiotiques dans les liquides organiques. Ann. Biol. Clin. 1959, 17, 57-75.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Antistreptococcal and antistaphylococcal activity of plasma of normal subjects after ingestion of erythromycin or penicillin or both. New. Engl. J. Med. 1956, 255, n° 22, 1019-1024.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Antistrepcococcal and antistaphylococcal activity of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin, oleandomycin and combinations of these antibiotics. New Engl. J. Med. 1957, 256, 115-119.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Antibacterial action of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin V, tetracycline, hydrochloride and a combination of both. New Engl. J. Med. 1957, 256, n° 19, 869-875.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Tetracycline, erythromycine, oleandomycin and spiramycin and combinations of tetracycline with each of the other tree agents : comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood after oral administration. New. Engl. J. Med. 1957, 257, n° 11, 481-491.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Tetracycline, erythromycin, oleandomycin and spiramycine and combinations of tetracycline with each of the other tree agents : comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood oral administration (concluded). New. Engl. J. Med. 1957, 257, n° 12, 536-547.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Antistreptococcal and antistaphylococcal activity of normal subjects after ingestion of erythromycin or chloramphenicol or both. New. Engl. J. Med. 1957, 257, n° 16, 744-748.

- JONES (WF), FINLAND (M) : Antibiotic combinations : Antibacterial action of plasma of normal subjects after ingestion of novobiocin or penicillin G or both. New Engl. J. Med. L957, 257, n° 26, 1268-1274.

- JULIUS (HW), GAIKHORST (G) : The effects of combining antibiotics. Antib. and Chemoth. 1958, 8, n° 6 287-296.

- KAIPAINEN (WJ), SEPPALA (K) : Endocarditis lenta : a review of 118 patients treated during the ten year period 1945 to 1954. Acta. Med. Scand. 1956, 155, n° 71, 71-81.

- KAIPAINEN (WJ), SEPPALA (K) : Chemotherapy in endocarditis lenta. Arch. Int. Med. 1957, 100, n° 3, 419, 422.

- KAPLAN (D), KOCH (W) : Evaluation of antibiotic synergism. Nature 1962, 195, 958-959.

- KATSU (M), MICHIKAWA (K), MATSUO (S) : Clinical studies on the combined use of adrenocortical steroids and antibiotics in infections. Keio J. 1959, 8, n° 1, 51-56.

- KEITH (TA), LYON (SA) : Hemophilus aphrophilus endocarditis. Am. J. Med. 1963, 34, 535-540.

- KELLOW (WF), DOWLING (HF) : Current concepts in the management of bacterial endocarditis.Arch. Int. Med. 1957, 100, n° 2, 322-330.

- KING (BM), RANK (BA), DAUGHERTY (FD), RAU (CA) : Clostridium tertium septicemia. New Engl. J.Med.1963,104,467-469.

- KIRBY (WMM), AHERN(JJ) : Studies of antibiotic antagonism. J. Clin. investing. 1952, 31, 634-644.

- KIRBY (WMM), YASHIHARA (GY), SUNDSTED (RS), WARREN (JH) : Clinical usefulness of a single dis method for antibiotics sensitivity testing. Antib. Ann. 1956-57, 892-897.

- KIRBY (WMM), PERRY (DM), LANE (JJ) : Present status of vancomycin therapy of staphylococcal and streptococcal infections. Antib. Ann. 1958-59, 580-586.

- KIRBY (WMM), PERRY (DM), BAUER (AW) : Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin : report of thirty tree cases. New Engl. J. Med. 1960, 262, 49-55.

- KIRBY (WMM), ROSENFELD (LS), BRODIE (J) : Oxacillin,laboratory and clinical evaluation. JAMA 1962, 181, 739-744.

- KIRBY (WMM), ERICSSON (H), BARBER (M), NAUMAN (P), SANCTIS-MONALDI (T de) : Laboratory tests and their applications in the daily practice of antibiotherapy. Antib. et Chemoth. 1963, II, 194-228.

- KIRBY (WMM) : Vancomycin therapy of staphylococcal infections. Antib. et Chemoth. 1963, II, 84-93.

- KIRSHBAUM (A), ARRET (B), HARRISON (JD) : Dose-responses lines for antibiotic microbial assays. Antib. and Chemoth. 1959, 9, n° 5, 301-306.

- KIRSHBAUM (A); KRAMER (J), ARRET (B) : The assay and control of antibiotic discs. Antib. and Chemoth. 1960, 10, 249-258.

- KLEIN (JO), FINLAND (M) : The New penicillins. New Engl. J. Med. 1963, 269, n° 19, 1019-1024, n° 20, 1074-1082, n° 21, 1129-1134.

- KLEIN (JO), SABATH (LD), STEINBAUER (BW), FINLAND (M) : oxacillin treatment of severe staphylococcal infections. New Engl. J. Med. 1963, 269, n° 23, 1215-1225.

- KLEIN (M), KIMMELMAN (LJ) : The correlation between the inhibition of drug resistance and synergism in streptomycin and penicillin. J. Bact. 1947, 54, 363-370.

- KLEIN (M), SCHORR (SE) : The role of bacterial resistance in antibiotic synergism and antagonism. J. Bact. 1953, 65, 454-465.

- KLEIN (P) : Uber die Steiferung der bakteriostatischen Penicillinwirkung durch Sulfonamide und Streptomycin. Zbl. bakt Iorig. 1954, 161, 395-405.

- KNAPP (W), JACHERTS (D) : Uber die qualitative Auswertung des Streifentestes zur Beurteilung der synergistischen oder antagonistischen Wirkung zweier Antibiotikapräparate. Zbl. bakt. I orig. 1955, 162, 474.

- KNOTHE (H), WITT (G) : Uber Antibiotika-Kombinationen. Dtsch. Med. Wchs. 1958, 83, 829-834.

- KNOWLDEN (NF), BROOMFIELD (E) : The effect of neomycin on brucella bronchiseptica in the assay of polymyxin B. Antib. and Chemoth. 1954, 4, 1167.

- KOCH (ML) : Bacteremia due to bacterial species of the genera aerobacter escherichia, paracolobactrum, proteus and pseudomonas. Antib. Med. 1956, 2, n° 2, 113-121.

- KOENIG (G), KAYE (D) : Enterococcal endocarditis: report of nineteen cases with long-term follow-up date. New Engl. J. Med. 1961, 264, 257-264.

- KOIWAI (EK), NAHAS (HC) : Subacute bacterial endocarditis following cardiac surgery. Arch. surg. 1956, 73, 272-278.

- KOLMER (JA) : The synergistic or additive activity of chemotherapeutic compounds. Am. J. Med. Sci. 1948, 215, 136-147.

- LACEY (BM) : The rationale and management of combined therapy. Brit. Med. Bull. 1960, 16, 42-44.

- LANCET : Antibiotic combinations. 1957, 2, 177-178.

- LANCET : New antibiotic combinations. 1957, 2, 1207-1208.

- LAMENSANS (A), BOYER (P), VILLEMIN (P) : Contribution à l'étude des associations d'antibiotiques. C.R. Acad. Sci. 1952, 7, 766-768.

-LAMENSANS (A) : Contribution à l'étude des associations d'antibiotiques : étude en continu de l'association pénicilline-auréomycine. Gaz. Med. France 1954, 61, n° 20, 1163-1184.

- LAMENSANS (A) : Contribution à l'étude des associations d'antibiotiques : étude en continu de l'association pénicilline-streptomycine. C.R. Acad. Sci. 1954, 238, 855-858.

- LAPORTE (A) : Prévention et traitement général des staphylococcies. Ass. Med. 1955, 11, 134-138.

- LAPORTE (A), MARTIN (R), MORIN (M), SIGUIER (F), BASTIN (R) : Comment choisir les antibiotiques dans les états septicémiques. Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Necker. Presse Méd. 1956, 64, n° 75 et 77, 1714-1716 et 1779-1782.

- LAPORTE (A), TANZER (J), ROSA (J) : Sur l'élévation de la pénicillinémie obtenue graâce à l'acide dipropylsulfamylbenzoîque (probénécide, bénémide) chez 3 malades traités par l'association pénicilline-streptomycine pour endocardite maligne. Presse Med. 1957, 65, n° 89, 2005-2006.

- LAVERGNE (E de), BURDIN (JC), SCHMITT (J), LE MOYNE : Etude du comportement de 17 espèces anaérobies strictes vis-à-vis de onze antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur 1956, 91, 631-640.

- LAVERGNE (E de), BURDIN (JC), SCHMITT (J) : Du choix des antibiotiques dans le traitement des infections à anaérobies strictes. Presse Méd. 1957, 65, n° 45, 1054-1055.

- LEDRU, PIAGET, BONNET-EYMARD, MIGUET : Un cas de septicopyohémie à staphylocoques dorés chez l'adulte. Guérison par l'antibiothérapie associée à la corticothérapie. Lyon. Med. 1960, 92,1141.

- LEPPER (MH), HUBBARD (J), SPIES (HW), SOMBERG (A), WOLFE (CK), ROWLING (HF) : Treatment of staphylococcemia : ten year's experience withe several regimen including the use of combinations of two antibiotics. Chemoth. 1962, 4, n° 3, 361-385.

- LESSARD (R), SAULNIER (G), BEAUDOIN (J) : Traitement des endocardites malignes. Cong. Med. Paris, 1957, 117-138. Masson Edit.

- LIND (HE) : The rationale of routine antibiotic sensitivity testing. Antib. and Chemoth. 1953, 3, 672-676.

- LINDE (LM), HEINS (HL) : Bacterial endocarditis following surgery congenital heart disease. New Engl. J. Med. 1960, 263, 65-69.

- LINDE (LM) : Antibiotic therapy in heart disease in children. Ped. Clin. North. Amer. 1961, 8, n° 4, 1231-1249.

- LINGEMAN (CJ), SMITH (EB), BATTERSBY (JS), BENHKE : Subacute bacterial endocarditis : splenectomy in cases refractory to antibiotic therapy. Arch. Int. Med. 1956, 97, 309-314.

- LINGEMAN (CJ), SMITH (EB), BEHNKE (RH) : Subacute bacterial endocarditis. Amer. Pract. dig. treat. 1956, 7, 1089.

- LINZ (R), LECOCQ (E), MANDELBAUM (E) : Sur les effets bactéricides des antibiotiques "in vitro". Etude de 344 souches isolées d'échantillons pathologiques humains. Sem. Ther. (Sem. Hôp.), 1960, 36, n° 4, 302-309.

- LISAN (P), URICCHIO (JF), MARINO (DJ), DESMUTH (M), LIKOFF (W) : Staphylococcal endocarditis. New Engl. J. Med. 1950, 243, 248-252.

- LOISEAU (G), MARCHAND (R),: Septicémie à staphylocoque d'origine sinusienne. Ann. ORL 1957, 74, 723-725.

- LOO (YH), SKELL (PS) : Assay of streptomycin by the paper disc plate method. J. Bact. 1945, 50, 701-709.

- LORD (JW), IMPARATO (AM), HACKEL (A), DOYLE (EF) : Endocarditis complicating open-heart surgery. Circ. 1961, 23, n° 4, 489-497.

- LORIAN (V) : Antibiogramme rapide pour mélanges d'antibiotiques. Presse Med. 1962, 70, 1933-1934.

- LOUGHLIN (EL), PRICE (CW), JOSEPH (AA) : Streptomycin, bacitracin, polymyxin combinations. Antib. Ann. 1953, 54, 291-293.

- LOURIA (DB), KAMINSKI (J), BUCHMAN (J) : ancomycin in severe staphylococcal infections. Arch. Int. Med. 1961, 107, 225-240.

- LUND (E), FUNDER-SCHMIDT (B), CHRISTENSEN (H) : Sensitivity test with the tablet method. Acta. Path. microb. Scand. 1961, 29, 221.

- LUND (E) : Résistance determinations with tablets containing various amounts of active substance. Acta. Path. Microb. Scand. 1953, 33, 278-284.

- LUR (SE) : A test for penicillin sensitivity and resistance in staphylococcus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1946, 61, 45-51.

- LUSTGARTEN (BD), FERRY (D), VOGL (A) : Steroïd therapy in severe bacterial endocarditis. JAMA 1959, 170, 800-805.

- LUTZ (A), TROUSSEL (A) : Sur le degré de sensibilité ou de résistance "in vitro" de souches de streptocoques pathogènes humains et d'entérocoques à 6 antibiotiques (P, S, C, A, T et Neo). Strasb. Med. 1951, 2, 555-562.

- MAGID (E) : Tolérance to anticoagulants during antibiotic therapy. Scand. J. Clin. Lab. Investig. 1962, 14, 565-566.

- MANDEL (N), HOFFMAN (FS), HEITZMAN (CH) : Endocarditis following ventricular septal defect repair. Calif. Med. 1958, 88, 248-249.

- MANNIK (M), BARINGER (JR), STOKES (J) : Infections due to group a beta-hemolytic strepcocci. New . Engl. J. Med. 1962, 266, n° 18, 910-913.

- MANTEN (A) : Synergism and antagonism between antibiotic mixtures containing eruthromycin. Antib. and Chemoth. 1954, 4, 1228-1233.

- MANTEN (A) : The action of antibiotic combination pathogenic staphylococci in vitro. Antib. and Chemoth. 1956, 6 480-486.

- MANTEN (A), NOOY (JA de) : The activity of some antibiotic combinations on Salmonelle. Ant. Van. Leev 1956, 22, 231-236.

- MANTEN (A), (NOOY (JA de) : Some further observations on synergism between chloramphenicol and polym. B in relation to salmonella bacteria. Ant. Van Leew. 1959, 25, 182-187.

- MANTEN (A), MEYERMAN-WISSE (J) : A systematic study of antibiotic antagonism. Ant. Van Leew. 1962, 28, 321-345.

- MARTIN (Cl) : Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas sévère de septicopyohémie à staphylocoques. Presse Méd. 1953, 61, 84.

- MARTIN (M), REYNAUD (R), TOURNIER-LASSERVE (CH), CONSTANTIN (B), PIERCHON (E), REVIL (H), BOUTIN (C) : Septicémie à staphylocoque résistant aux antibiotiques courants. Fonte purulente de la rate. Guérison après splénectomie et thérapeutique massive par le dimethoxybenzamidopenicillinate de sodium (DBPS). Presse Méd. 1960, 70, 771.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B) : Le test de sensibilité microbienne aux antibiotiques a-t-il un intérêt clinique ? Sem. Hôp. 1949, n° 23, 968-971.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B), MOUSSET (H) : l'antibiotique de choix. Presse Méd . 1950, n° 49, 865-868.

- MARTIN (R) : Intérêt des associations médicamenteuses en chimiothérapie antiinfectieuse. Entret. Bichat 1951, 103-106.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B) : Le laboratoire peut-il permettre de déterminer en antibiothérapie "l'association de choix". CIE : Les antib. et les mal. enf. 1952, Réun. Conf. III.

- MARTIN (R), SUREAU (B), CHABBERT (Y) : Intérêt au cours des maladies microbiennes de l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur les germes. L'association antibiotique de choix. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1952, 68, n° 32-33, 1192-1201.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B) : Les associations d'antibiotiques. Presse Méd. 1953, 61, n° 9, 168-171.

- MARTIN (R) : Comment traiter par les entibiotiques ? Ed. Med. Flammarion 1953.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y) : La lutte engagée entre le staphylocoque et les antibiotiques. Bull. Acam. Méd. 1953, 24, 248.

- MARTIN (R), SUREAU (B), VERON (M) : Le traitement actuel de la maladie d'Osler par les antibiotiques. Importance de la recherche du pouvoir bactéricide. Intérêt des associations d'antibiotiques. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1953, 67, n° 8, 199-205.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B), VERON (M), MARTIN (L) : Les nouveaux antibiotiques et l'orientation actuelle de l'antibiothérapie. XXXème Cong. Med. Alger 1955, Masson Ed.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y) : Les dangers de la résistance des germes aux antibiotiques sont-ils réels ? Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1956, 72, n° 26, 807-812.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B) : La novobiocine : son activité expérimentale "in vitro" et "in vivo" ; son intérêt dans les affections graves à staphylocoques. Pres. Méd. 1956, 64, n° 70, 1597-1600.

- MARTIN (R), SUREAU (B), CHABBERT (Y), MARTIN (L) : Guérison par la novobiocine d'une endocardite à staphylocoque rebelle aux autres antibiotiques. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1956, 72, n° 31-32-33, 1044-1052.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B), CAYLA (E) : A propos de 2 endocardites lentes à streptocoques traitées par la pénicilline orale. Presse Med. 1956, 64, 1655-1657.

- MARTIN (R), SUREAU (B) : Comment peut-on envisager la lutte contre ls taphylocoque avec l'antibiothérapie moderne. Rev. Prati. 1957, 7, n° 12, 1303-1010.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU B), MARTIN (L), MONNET (J), DUMAS (JR) : Intérêt et valeur du laboratoire dans la conduite du traitement de l'endocardite subaigue à streptocoque. Cong. Méd. Paris 1957, 130.

- MARTIN (R), CHABBERT (Y), SUREAU (B), MARTIN (L) : Intérêt et valeur du laboratoire dans la conduite des traitements des endocardites à streptocoques. Presse Méd. 1959, 67, n° 17, 667-670.

- MARTIN (R), SUREAU (B), BERROD (J), PRAINCY (M de) : L'antibiothérapie des infections graves a proteus mirabilis. Cah. R M F 1962, 76, 713-720.

- MARTIN (WJ), SPITTEL (AJ) Jr, NICHOLS (DR), GERACI (JE) : Bacteremia caused by aerobacter aerogenes : review of 20 cases. Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 1954, 29, 541-565.

- MARTIN (WJ), SPITTEL (JA), WELLMAN (WE), GERACI (JE) : Bacteremia owing to pseudomonas aeruginoas review of 10 cases. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1954, 29, 562-566.

- MARTIN (WJ), NICHOLS (DR), HEILMAN (FR) : Observations on clinical use of phenoxymethylpenicillin (penicillin V). JAMA 1956, 160, 928-931.

- MARTIN (WJ), NICHOLS (DR), HEILMAN (FR), WELLMAN (WE), GERACI (JE) : Novobiocin for infections due to micrococcus Pyogenes. JAMA 1956, 162, 1150-1153.

- MARTIN (WJ), HEILMAN (FR), NICHOLS (DR), WELLMAN (WE), GERACI (JE) : Novobiocin further observations. Antib. Med. 1956, 2, 258-267.

- MATHIEU (N), FAGUET (M) : Action in vitro de l'association spiramycine-chloramphenicol sur la multiplication de staphylococcus aureus. Ann. Inst. Pasteur 1957, 92, n° 4, 558-562.

- Mc CABE (WR), JACKSON (GG) : Gram negative bacteremia II. Clinical laboratory and therapeutic observations. Arch. Int. Med. 1962, 110, 856-864.

- Mc DONALD (LW), RHOADS (PS), KNAPP (AK) : Bacterial endocarditis due to pseudomonas aeruginosa. JAMA 1958, 167, 1480-1493.

- Mc DOWELL (J) : Modern methods of sensitivity testing. Canad. Med. Ass. J. 1963, 25, 16-19.

- Mc HENRY (MC), MARTIN (WJ), WELLMAN (WE) : Bacteremia due to gram negative bacilli. Review of 113 cases encountered in the five year period 1955 through 1959 Ann. Int. Med. 1952, 56, 207-219.

- MEADE (RH),: Staphylococcal bacteremia and endocarditis. Circ. 1959, 19, 440-457.

- MELTON (JT), LOGUE (B), : Treatment of staphylococcal endocarditis. ARch. Med. 1959, 99, 581-586.

- MICHON (P), LARCAN (A), HURIET (C), THIRIET (M) : Septicémie à staphylocoque avec manifestations encephaloméningées, rénales, cutanées , articulaires, pleurales et endocarditiques. Guérison. Rev. Méd. Nancy 1961, 86, 1018-1027.

- MIHYARA (BJ), CARIKER (K), CLAPPER (WE) : Cross resistance in staphylococci and the effect of combinations of antibiotics on resistant strains.J. Lab. Clin. Med. 1953, 4, 550-558.

- MINTZER (A) : Human infections caused by the mimea organism Report of a case of a presumably healed bacterial e endocarditis due to Herellea vaginicola. Arch. Int. Med. 1956, 78, 352-355.

- MOLLARET (P), TC DUPONT, BARROIS (A), WITCHOTZ(S) : Premiers essais de la staphylomycine dans les formes gravissimes de septicémies à staphylocoques et dans la scarlatine. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1961, n° 17-18, 669,673.

- MOLOMUT (N), PRIGAL (JJ), HABER (A), HIRSCH (H) : Action of combinations of sub-effective doses of antibiotics on bacteria isolated from patients. Antib. and Chemoth. 1953, 3, 249-253.

- MOLUMUT (N), WARSHAW (LJ), GROSS (EM) : Development of antibiotic resistance by bacteria. Effect of serial subculture in antibiotic mixtures. JAMA 1960, 160, 967-968.

- MONNIER (J), QUERCY (J), BOURSE (R) : Associations d'antibiotiques et résistance bactérienne" in vitro". Path. Biol. (Sem. Hop) 1961, 9, 13-14/15-16, 1531-1555.

- MONNIER (J) : La kanamycine en dehors de la tuberculose. Path. Biol. (sem. Hôp) 1961 9, 2127-2134.

- MOORE (FC), DUNN (WF), PALMER (JH) : Resistant enterococcal endocarditis cured by massive intravenous penicillin therapy. Canad. Med. ASS. J. 1956, 74, 292-294.

- MORGAN (WL), BLAND (EF) : Bacterial endocarditis in the antibiotica era with special reference to the later complications. Circ. 1959, 19, n° 5, 753-765.

- MORIN (M), GRAVELEAU (J), PEROL (R), ROCCAND (JC) : 3 atteintes successives d'endocardite bactérienne subaigue. Bull. Mém. Med. Hôp. Paris, 1960, 76, 742-745.

- MORIN (M), NOUAILLE (J), LAFON (JL), REY (M) : Endocardite staphylococcique traitée par la ristocétine. Guérison. Bull? Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76, n° 19-20, 74, 750.

- MOUTON (RP) : In vitro activity of a combination of colymycin and tetracyclin against pseudomonas aeruginosa and escherichia coli. Ant. van Leen 1961, 27, 434-446.

- MOZER (JJ) : Cortisone et maladies infectieuses. Med. Hyg. Genève 1954, n° 267, 203-204 et Int. Arch. All. Appl. Imm. 1954, supplt 5, 1-29.

- MUNDT (E), BARTH (E) : Die Therapie der Bakteriellen Endokarditis bzw der septis lente.Dtsch.Med. Wchs 1959, 84, n° 43, 1939-1942.

- MURPHY (R), KATZ (S), MASSARO (D) : Fusobacterium septicemia following human bite. Arch. Int. Med. 1963, III, 5±53.

- NATHANSON (MH), LIEBHOLD (RA) :Studies relative to the chemotherapy of bacterial endocarditis. Ann. Int. Med. 1950, 33, 1224-1231.

- NICHOLS (AC), Bactericidal action of streptomycin-penicillin mixtures in vitro. Proc. soc. exp. biol. med. 1948, 69, 477-478.

- NICHOLS (RL), FINLAND (M) : Novobiocin limited bacteriologic and clinical study of its use in forty five patiens Antib. Med 1956,2, 241-257.

- NICHOLS (RL), RICHARDS (WA), FINLAND (M) : Penicillin and probenecid a controlled study of penicillin levels in plasma of patients with bacterial endocarditis. Am. J. Med. Sci. 1957, 233, n° 3, 245-255.

- NITTI (RL), SEWARDS (HFG), WAERWORTH (PM) : Succesful treatment of a case of proteus septicemia B M J, 1962, 2, 1101-1102.

- NOALL (EWP), SEWARDS (HFG), WAERTWORTH (PM) : Successful treatment of a case of proteus septicemia. BMJ 1962, 2, 1101-1102.

- NUSHAN (H), SAWYER (CG), ROGERS (RO), O'NEILL WHITLEY (N) : Bacterial endocarditis due to salmonella typhimurium. Am. J. cardiol. 1961 7 608-612.

- OLMER (J), CARCASSONNE (Y), Melle MONNERON : A propos des accidents infectieux après splénectomie. Septicémie à escherichia coli gravissime. Guérison par autovaccin. Mars Med. 1962, 99, 113-116.

- OLSSON (R. ROMANSKY (MJ) : Staphylococcal tricuspid endocarditis in heroîn addicts. Ann. Int. Med. 1962, 57, 755-762.

- OMS : Comité d'expertise des antibiotiques 11-16, VII, 1960 : Standardisation de la méthodologie des tests de sensibilité bactérienne. 2ème rapport. OMS série de rapports techniques. Genève 1961, n° 210, 25 p.

- ORTONA (L), SORICE (F) : Azione de l'associazione penicillina-eritromicina nei confronti di stafilicocchi patogeni penicillino-resistente. Boll. ist. serioter Milanese 1950, 32, 489.

ORTONA (L), SORICE (F) : Studio de la attivita batterici a delle associazioni di antibiotici con il metodo di Chabbert. Boll. ist. serot. ital. 1955, 30, 49-61.

- OSGOOD (EE), GRAHAM (SM) : A simple rapid method for assay of bactericidal and bacteriostacic agents. Am. J. clin. Path. 1947, 17, 93-107.

- OSKAM (HJ) : Determination of the sensitivity of bacteria to combinations of antibiotics in vitro. Discussion of some results; especially with the combination tetracycline-erythromycin. Acta. Med. Scand. 1956, 155, n° 5, 335,351.

- OSKAM (HJ), KOELMAN (A) : Application of logarithms to the base 2 in the use of exponential dilution series for the study of antibiotic combinations. Nature 1959, 183, n° 4664, 840-841.

- OSKAM (HJ), KOELMAN (A) : Recherche sur l'antagonisme d'une part et le renforcement d'activité d'autre part de quelques antibiotiques combinés par paire Ann. Inst. Pasteur 1959, 96, n° 3, 372, 375.

- PEARCE (JM) : Acute staphylococcal endocarditis in a patient with ventricular septal defect . B M J 1963, n° 5339. 1211-1212.

- PEARSON (JZ), SOMBERG (A), ROSENTHAL (I), LEPPER (MH), JACKSON (GG), DOWLING (HF) : A clinical an bacteriologic evaluation of novobiocin in seventy-five patients Arch. Int. Med. 1956, 98, n° 3, 273-283.

- PENMAN (R) : Fusidic acid in bacterial endocarditis. Lancet 1962, 2, 1277-1278.

- PATRICK (WC); CRAIG (GH); BACHMAN (MC) ; Diameter of inhibition zones correlated with tube sensitivities. Antib. and Chemoth. 1951, I, 133-137.

- PATTE (JC), HIRSCHE (H), CHABBERT (Y) : Etude des courbes d'effet bacteriostatique des associations d'antibiotiques. Ann. Inst.Pasteur 1958, 94, n° 5, 621-635.

- PESNEL (G), LAJOUANINE (P), BEJOT (J), SOLLE (R), VALENTIN (H) : Le pouvoir bactéricide des antibiotiques. Examen fondamental dans le traitement des staphylococcémies. A propos de deux observations. Gaz. Med. France 1962, 69, n° 4? , 541, 565.

- PILKINGTON (TRE), ELEK (SD), JEWELL (P) : The action of six antibiotics singly and in combination on enterococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis. J. Lab. clin. Med. 1956, 47, 562-572.

- PINNERT-INDICO (S), PELLERAT (J) : Un nouvel antibiotique : la spiramycine. Etude de son activité in vitro. Thérapie 1956, II, n° 2, 308-323.

- PITTAL (A), DISQUE (DT), LUSE (JM) : A new rapid plate method for determining antibiotic sensitivity. Antib. and Chemoth. 1956, 6, 351.

- POMERANTZ (HZ) : Combined antibiotic therapy. Canad. Med. Ass. J. 1962, 66, 424-425.

- POUTREL (F) : Parallélisme entre l'antibiogramme et la clinique. Ann. Biol. Clin. 1959, 17, n° 3-4, 287-291.

- POWELL (F), CULBERTSON (CG), BONIECE (WF): STREIGHTOFF (F), BAKER (LA), METCALF (HB) : Laboratory studie of combinations of several antibiotic agents. Antib. and Chemoth. 1953, 3, n° 7, 701-708.

- POWER (EE) : The use of antibiotic sensitivity tests. Canad. Med. Ass. J. 1955, 12, 2-9.

- PURCELL (EM), WRIGHT (SS), FINLAND (M) : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics : pénicillin-erythromycin and streptomycin-erythromycin combinations in vitro. Proc. soc. Exp. Biol. Med. 1953, 82, n° 1; 124-131.

- PRAKASH (O), WALIA (BNS), GHAI (OP) : Bacterium anitrarum septicemia in children. J; Ind. Med. ass. 1963, 40, 465-467.

- QUINN (EL), COLVILLE (JM), COX (F), TRUANT (J) : Oral phenoxymethylpenicillin (penicillin V) in the treatment of subacute bacterial endocarditis. Preliminary report Antib. Ann. 1955-56, 502-505.

- QUINN (EL), COLVILLE (JM), COX (F) : Phenoxymethylpenicillin (penicillin V) therapy of subacute bacterial endocarditis. JAMA 1956, 160, 931-936.

- QUINN (EL), COLVILLE (JM), : Subacute bacterial endocarditis clinical and laboratory observations in 28 consecutive cases treated with penicillin V by mouth. New Engl. J. Med; 1961 264, n° 7,835- 842.

- RAHMAN (A), BENNETT (IL), : The rate of penicillin's bactericidal action on staphylococci in vitro : some observations on the so-called zone phenomenon. Bull. H. Hopkins hosp. 1957, 100, 17-27.

- RAJAM (PC), ADCOCK (JD) : A rapid test for scruning the sensitivity of staphylococci to antibiotics. Am. J. clin. Path. 1953, 23, 1168-1172.

- RAMMELKAMP (CH) : A method for determining the concentration of penicillin in body fluids and exsudates. Proc. soc. Exp. Biol. Med. 1942 51, 95-97.

- RANTZ (LA), RANDALL (E) : Antibiotic synergism and staphylococcus aureus Antib. and Chemoth. 1952, 2, 645-652.

- RANTZ (LA), JAWETZ (E) : Failure of ristocetine therapy in three cases of staphylococcal septis with bacteremia. New Angl. J. Med. 1958, 259, n° 20, 963-966.

- RAPIN (M), FASQUELLE (R), HAMBURGER (J), PEQUIGNOT (H) : Fréquence et traitement des états de choc compliquant les septicémies. Presse Méd. 1962, 80, 1035-1037.

- RAYNAUD (R), BERNASCONI (P) : L'antibiothérapie des endocardites infectieuses. Journ. Méd. France et Union Franc. 1958, I, 133-146.

- RENOUX (F), MICHEL -BRIAUD (Y) : Détermination de la sensibilité des staphylocoques pyogènes au 7293 RP (pristinamycine) par la méthode des disques. Ann. Inst. Pasteur 1962, 102, n° 4, 488-492.

- RENTCHNICK (P) : L'évolution clinique et thérapeutique des staphylococcies. Antib. et Chemoth. 1956, 3, 183-274.

- RENTCHNICK (P) : Les corticoïdes dans le traitement des maladies infectieuses. Ant. et Chemoth. 7, 59-198.

- RENTCHNICK (P) : Une combinaison d'antibiotiques à vaste spectre d'action (tétracycline + oléandomycine). Med. Hyg. Genève 1957, 15, 562-564.

- RENTCHNICK (P) : Indication des antibiotiques et des corticoïdes dans le traitement des maladies infectieuses. Tableau synoptique. Med. Hyg. 1960, n° 476, 685.

- RICH (M), St MARY (E) : Salmonella subacute bacterial endocarditis. Ann. Int. Med. 1956, 44, 162-165.

- RILEY (HD) Jr : Kanamycin in staphylococcal and other infections in infancy and chilhood. Antib. and Chemoth. 1958-59, 623-627.

- ROANTREE (RJ), RANTZ (LA) : Fatal staphylococcal endocarditis treated with erythromycin. Rapid development of resistance in vitro and in vivo. Arch.Int.Med.1955,95,320-325.

- ROCHA (H), GUZE (LB) : Infections due to bacterium anitratum. Arch. Int. Med. 1957, 100, 272-275.

- RODGER (RC), BRANCH (A), POWER (EE), STARKEY (DH), GREGORY (E), MURRAY (RD), HARROP (J) : Antibiotic therapy correlation of clinical results with laboratory sensitivity tests. Canad. Med. Ass. J. 1956, 74, n° 8, 605-612.

- ROGERS (DE) : The current problem of staphylococcal infections. Ant. Int. Med. 1956, 45, 748-781.

- ROMANSKY (MJ), NASOU (JP), DAVIS (DS), RITTS (RE) Jr : The treatment of one hundred and seventy-one patients with erythromycin includinc one hundred and thirty-two with bacterial pneumonia. Ant.Ann. 1955, 56, 48-62.

- ROMANSKY (MJ), HOLMES (JR) : Successful short term therapy on enterococcal and staphylococcal endocarditis with ristocetin. Seven patients. Preliminary reports. Ant. Ann. 1957, 58, 187-198.

- ROMANSKY (MJ) : La ristocétine, antibiotique efficace dans la thérapeutique des infections staphylococciques et le traitement à court terme de l'endocardite. Med. Hyg. Genève 1960, n° 476, 689-690.

- ROMANSKY (MJ), FOULKE (CW), OLSSON (RA), HOLMES (JR) : Ristocetin in bacterial endocarditis. Arch. Int. Med. 1961, 107, 480-493.

- ROSEN (I) : Les associations d'antibiotiques. Thèse Genève 1960.

- SANDERS (V) : Bacterial endocarditis due a groupe C beta hemolytic streptococcus. Ann. Int. Med. 1963, 58, 858-861.

- SANDLER (G), PARRISH (PA) : Treatment of subacute bacterial endocarditis in a patient sensitive to aqueous procaîne penicillin . N Y State Med. J. 1953, 53, 1237-1238.

- SANTOS (CA), KOENIG (MG), ROGERS (DE) : Oral treatment of subacute bacterial endocarditis with phenoxymethylpenicillin (penicillin V). New Engl. J. Med. 1957, 257, n° 6, 249-257.

- SCHATTEN (WE), PARKER (RF) : Evaluation of agar dilution method for determination of sensitivity of bacteria to antibiotics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 82, 574-577.

- SCHAUB (F) : Die antibiotische Therapie endocarditis lenta Schweiz. Med. Wchs. 1959, 33, 53-58.

- SCHAUB (F) : Erfahrungen mit der abgekürzten Penicillin-Streptomycin Bchandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis. Schweiz. Med. Wchs. 1960, 90, 1136-1138.

- SCHEER (GH) : A new type of impregnatedpaper disc for determining microbial sensitivity to antibiotics and other therapeutic agents. Antib. and Chemoth. 1954, 4 1007-1010.

- SCHIRGER (A), MARTIN (WJ), NICHOLS (DR) : Streptococcal bacteremia without endocarditis. Clinical observations. ANN. Int. Med. 1956, 45, 1001-1009.

- SCHIRGER (A), MARTIN (WJ), NICHOLS (DR) : Micrococcal bacteremia without endocarditis : clinical data and therapeutic considerations in 109 cases . Ann. Int. Med. 1957, 47, n° I, 39-48.

- SCHLESINGER (FG) : Sensitivity tests by means of diffusion methods and their clinical interpretation. Acta Med. Scand. 1954, 148, 357-365.

- SCHMIDT, MOYER z Pénicillin. I methods of assay. J. Bact. 1944, 47- 199.

- SCHNEIERSON (SS) : A simple rapid disk-tube method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics Antib. and Chemoth. 1954, 4, n° 2, 125-132.

- SCHWARZ (MJ), WILSON (ME) : Continuous intramuscular drip penicillin therapy in bacterial endocarditis. Am. J. Cardiol. 1959, 4, 100-101.

- SCOWEN (EF), GARROD (LP) : A case of staphylococcal septicémia treated with penicillin and fucidin. Lancet 1962, 1, n° 7236, 933-935.

- SEDALLIAN (P), BERTOYE (A), CARRAZ (M) : Les associations d'antibiotiques. Cong. Med. Alger. 1955, 123.

- SEDALLIAN (P), GARIN (JP),: Conceptions modernes dans le traitement des septicémies. La vie Méd. 1956, 37, n° 6, 775-782.

- SELLA (F), MAZZEI (D) : Un novo metodo per lo studio delle interferenze fra antibiotici. Boll. ist. serioter. Milano 1954, 33, 384.

- SERVANTIE (L), BENTEGEAT (J), DUTOYA, MARC (Y) : Détermination du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations par la méthode de Chabbert. J. Med. Bordeaux 1953, 1151-1160.

- SHERWOOD (MB), O'BRIEN (J) : Evidence of interactions of antibiotics. Antib. Ann. 1954-55, 1073-1076.

- SHUBIN (H), LEVISSON (DC), GRIFFITH (GC) : Endocardite due to coagulase positive staphylococcus pyogenes var. aureus. JAMA 1958, 167, n° 9, 1218-1222.

- SILVERTHORNE (MC) : Staphylococcal septicémia and osteomyelitis successfully treated with novobiocin. Arch. Int. Med. 1959, 103, n° 1, 133-139.

- SIMON (P) : Antibiotische Therapie schwerer, resistenter staphylokkoken infektionen. Praxis 1961 50, n° 45, 1179-1183.

- SINGER (DE), PIERCE (LV), YAWN (EC), HARDY (AV), MITCHELL (RB) : A rapide procedure for determining relative antibiotic sensitivities of microorganisms. Texas rep. biol. med. 1953, II, n° 1, 122-137.

- SORBIE (C) : Staphylococcal septicemia. Lancet 1961 2, 1284-1285.

- SOUCHON (F) : Kombinierte Therapie mit Antibiotica und Corticosteroïden bei Kingern mit schwester Staphylokokkensepsis. Monatsch. Kindeheil. 1959, 107, n° 11, 461-466.

- SPECK (RS) , JAWETZ (E), GUNNISON (JB) : Studies an antibiotic synergism and antagonism ; the interference of aureomycin or terramycin with the action of penici lin in infection in mice. Arch. Int. Med. 1951, 88 168-174.

- SPINK (WW) : Adrenocortical steroïds in the management of selected patient with infectious disease. ann. Int. Med. 1960, 53, 1-32.

- SPITTEL (JA), MARTIN (WJ), GERACI (JE) : Bacteremia owing to escherichia coli. a review of 65 cases. Proc. Staff. Mett. Mayo. Clin. 1954, 29, n° 16, 447-453.

- SPITTEL (JA), MARTIN (WJ), GERACI (JE), NICHOLS (DR) : Bacteremia owing to proteus organisms ; a method of treatment. Proc.Staff. Meet. Mayo. Clin. 1954, 29, 225-228.

- SPITTEL (JA) Jr, MARTIN (WJ), NICHOLS (DR) : Bacteremia owing to gram negative bacilli : experiences in the treatment of 137 patients in a 15 year-period. Ann. Int. Med. 1956, 44,n° 2, 302-315.

- STEERS (E), FOLTZ (EL), GRAVES (BS), SURIANO (HJ) : Comparison of bactericidal susceptibility to antibiotics as determined by the plate dilution method and by the disc method. Antib. Ann. 1959,60, 604-613.

- STEERS (E), FOLTZ (EL) : An inocula replicating apparatus for routing testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antib. and Chemoth. 1959 9, 307-311.

- STREITFELD (MM), SASLAW (MS) : A strip gradient method for in vitro assay of bacterial sensitivity to antibiotics paired in various concentration. J. Lab. Clin. Med. 1954, 43, 946-955.

- SUREAU (B), DEPIN (F), SCHURR (O) : Titrage biologique de la pénicilline dans le sang et le LCR en présence d'un indicateur de PH. Ann. Inst. Pasteur, 1946, 72, 665-667.

- SUREAU (B), MARTIN (L) : Intérêt des associations d'antibiotiques. La vie Méd. 1955, 35, n° 8, 876-884.

- SUREAU (B), BERROD (J),MARTIN (L) : Contribution du laboratoire au traitement par les antibiotiques. Journ. Med. France. Union Franç. 1958, I, 171-198.

- SZYBALSKY (W) : Gradient plate technique for study of bacterial resistance. Sci. 1952, 116, 46-51.

- TALBOT (CH) : Septicemia due to gram negative bacilli. Lancet 1962, I, 668-670.

- TAPIE (J), MONNIER (J), RIBET (A),BOURSE (R), ANDRE (J) : Action favorable de la kanamycine dans une septicémie à colibacille. Toul. Med. 1959, 60, 211.

- TAUSSIG (HB) : Congenital malformations of the heart. Ist. ed. by the Com. fund. 1947, 2nd ed. by the Commonwealth fund 1960 Havard Univ. Press.

- TEITEL (M), FLORMAN (AL) : Post-operative endocarditis due to pseudomonas aeruginosa. JAMA 1960, 172, 329-333.

- THEOBALD (TJ), GRACE (WJ) : Treatment of subacute bacterial endocarditis in patients allergic to penicillin. Report of four cases. Am. J. Cardiol. 1962, 10, 575-578.

- THIVOLET (J), PERRIN (A) : Rôle éventuel de la cortisone et de l'ACTH dans le déclenchement et le traitement de l'endocardite infectieuse. Lyon Med. 1955, 193, n° 10, 225-243.

- TOSTT (R), ROBBINS (WC), BERNSTEN (C) Jr : Short-term penicillin and dihydrostreptomycin therapy of streptocOC6 cal endocarditis. Am. J. Med. 1958, 24, 57-67.

- TORREGROSA (NV de), ORTIZ (A) : Severe infections in children due to rare gram-negative bacilli (mima polymorpha and bacillus anitratum). J. of. Ped. 1961, 59 35-41.

- TUCKER (DN), SLOTNICK (IJ), KING (EO), TYNES (B), NICHOLSON (J) CREVASSE (L) : Endocarditis caused by a pasteurella like organism. Report of four cases. New Engl. J. Med. 1962, 267, 913-916.

- TUMULTY (PA) : Le traitement des endocardites bactériennes. Med. Hyg. Genève 1960, 18, n° 476, 679-681.

- TUMULTY (PA) : The management of bacterial endocarditis. Arch. Int. Med. 1960, 105, 126-142.

- TUMULTY (PA) : The treatment of bacterial endocarditis.Chemoth. 1961, 2, 80-95.

- TUMULTY (PA) :Antibiotic Therapy of bacterial endocarditis. Am. heart. J. 1962, 64, 117-125.

- TUNEVALL (G), ERICSSON (H) : Sensitivity tests by disc method as a guide for chemotherapy. Antib. and.Chemoth 1954, 4, n° 6, 886-893.

- TYNES (BS), FROMMEYER (WB) : Bacteroïdes septicemia : cultural, clinical and therapeutic features in a series of twenty-five patients. Ann. int. med. 1962, 56, 12-26.

- VELU (Y), COUTEL (Y), Melle PEYRE : Rôle du laboratoire dans la détermination de la posologie des rythmes et des voies d'introduction des antibiotiques. CIE : Les antib. mal. Enf. 1952, réun. conf. III.

- VERLIAC (F) : Antibiothérapie actuelle des états septicémiques. Ass. Méd. 1961, Août 270-277.

- VESTERDAL (J) : Studies on the inhibition zones in the agar cup method for penicillin assay. Acta. Path. microb. Scand. 1947, 24, 272-282.

- VIC DUPONT, LISSAC (J), AMSTUTZ (Ph) : 3 cas de septicémies à aerobacter cloacae, rançon de l'hospitalisation. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1963, 114, 241-247.

- VIDEAU (D) : L'antibiogramme par la méthode des disques. Ann. Biol. Clin. 1959, 17, n° 1-2, 76-88.

- VINCENT (JG), WHITGROVE-VINCENT (J) : Filter paper disc modification of the Oxford cup penicillin determination. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944 , 55, 162-164.

- VOGLER (WR), DORNEY (ER), BRIDGES (HA) : Bacterial endocardites : a review of 148 cases Am. J. Med. 1962, 32 n° 6, 910, 921.

- VOGLER (WR), DORNEY (ER) : Bacterial endocarditis in congenital heart disease Am. heart. J. 1962, 64, 198-206.

- WAISBREN (BA), KLEINERMAN (L), SKEMP (J), BRATCHER (G) : Comparative clinical effectivness and toxicity of vancomycin, ristocetin and kanamycin. Arch. int. Med. 1960, 105, 179-193.

- WALKER (WF),HAMBURGER (M) : Penicillin-sensitive streptoccal endocarditis report of four cases treated for two weeks with oral phenoxymethylpenicillin and intramuscular streptomycin. Arch. Int. Med. 1957, 100, n° 3, 359-363.

- WALKER (WF), HAMBURGER (M), CLARK (KL), CARLETON(J) : Study of experimental staphylococcal endocarditis in dogs. III - Effect of tetracycline dosage upon eradication of staphylococci from tissues and upon development of tetracycline-resistant staphylococci. J. Lab. Clin. Med. 1 1962, 59, n° 2, 481-489.

- WALLACE (IR), CARSON (NFJ) : Staphylococcal septicemia treated with vancomycine in the presence of chronic renal failure. Lancet 1960, I, 519-520.

- WARLUZEL (Y) : Contribution à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés au cours d'affections microbiennes. Etude de l' ction prolongée "in vitro" des antibiotiques majeurs sur ces germes. Application à la clinique. Thèse de Bordeaux 1954, n° 164.

- WATERWORTH (PM) : Détection de culture primitive de la formation de pénicillinase. Ann. Inst. Pasteur 1948, 75, 94-98.

- WEDGWOOD (J) : Prognosis in subacute bacterial endocarditis Lancet 1957, 2, 7002, 922-925.

- WEIL (AJ), KOTSEVALOV (O) : The ratio of concentrations as a factor in the in vitro effect of combinations of antibiotics. Zentrb. Bakt. paras. kunde 1956, 165, 459-468.

- WEINSTEIN (L), TE WENG CHANG, HUDSON (JB), HARTL (W) : The concurrent use of sulfonamides and antibiotics in the treatment of infections ; in vivo and in vitro studies of the effect of sulfonamide-antibiotic combination on the emergence of drug resistance. Ann. N Y Acad. Sci. 1957, 59, 408-415.

- WELCH (H) : Principles and practice of antibiotic therapy Med. Encycl. incl.1954.

- WELCH (H) : Edit. antibiotic sensitivity testing. Antib. and Chemoth. 1956, 6, n° 5, 321-323.

- WELCH (H) : A rational approach to combined antibiotic therapy Antib. Med. Clin. ther. 1956, 3, 375-377.

- WELCH (H) : Opening remarks antib. Ann. 1956, 57, 1-2.

- WELCH (H) : Further comments on combined therapy. Antib. Med. Clin. Ther. 1957, 4, 20-22.

- WELCH (H) : Antibiotic combinations ; in vitro effects on selected groups of bacterial/Combinations of oleandomycin with sixteen antibiotics. Antib. Ann. 1957-58, 738-744.

- WELLER (SDV) : Staphylococcal septicaemia with meningitis; endocarditis, and multiple embolic phenomens. Failure to respond to massive combined antibiotic therapy until cortisone added. Proc. Royal soc. Med. Sect. Ped. 1956, n° 8, 9, 597-598.

- WELSCH (M) : Bases expérimentales des associations médicamenteuses en thérapeutique anti-infectieuse. Rev. Méd. Liège, 1951, 6, n° 16, 547-555.

- WELSCH (M) : Les techniques de détermination de la sensibilité des germes aux antibiotiques. CIE : les antibiot. mal enf. 1952, réun. conf. III.

- WHEELER (WE) : Certains aspects of the treatment of staphylococcal infections. Ped. Clin. North Amer. 1960, 7, n° 14, 825-841.

- WHITE (AC), SMITH (D) : Antistaphylococcal activy of penicillin P 12 (5 méthyl 3-phényl-4 isoxazolyl-penicillin). Am. J. Med. Sci. 1962, 243, n° 2, 202-208.

- WILDER (RM) : Staphylococcus bacterial endocarditis. Am. J. Med. 1957, 23, 325-328.

- WIESMAN (E) : Antibiotica-Kombinationen. Schwz. Med. Wchs 1957, 87, 1045-1048.

- WILSON (WL) : The use of vancomycin in staphylococcal infections. Antib. Med. Clin. ther. 1959, 6, 167-172.

- WORMS (R), MERY (PH), HUMMEL (J) : Remarquables effets de la cortisone associée à l'antibiothérapie dans un cas de septicémie puerpuérale colibacillaire. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, 71, n° 29, 30-31, 1194-1208.

- WORMS (R), TCHERDAKOFF (Ph) : Les médicaments associées à l'antibiothérapie dans le traitement des septicémies. Rev. Prat. 1956, 6, n° 12, 1277-1286.

- WORMS (R) : Les médications de choc dans le traitement des speticémies. Rev. Franç. Méd. 1956, 37, 171-178.

- WORMS (R) : Les indications de la cortisone dans le traitement des septicémies. Presse Méd. 1956, 64, n° 38, 885-888.

- WORMS (R) : L'infection staphylococciques. Monog. Med. Flammarion 1960.

- WRIGHT (SS), PURCELL (EE), WILCOX (C), FINLAND (M) : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics. Development of resistance during repeated subcultures of staphylococci and certain streptococci on media containing used singly and in pairs. J. Lab. Clin. Med. 1953, 42, 877-895.

- YOW (EM), NASSER (HA) : Report on laboratory and clinical evaluation of dimethoxyphenylpenicillin. In A Symposium on the New Dimethoxyphenylpenicillin. Edited by P.A. Bunn, 220 p. , Syracuse N.Y., State Univ. of N.Y. Upstate M Center 1961, 127-145 (cité par SABATH POSTIC et FINLAND).

- ZWART-VOORSPJUIG (AJ), NASS (CAG) : Some aspects of the notion additivity synergism and antagonism in the simultaneous activity of two antimicrobial agents in vitro. Arch. Int. Pharm. 1957, 109, n° 12, 211-228.

-=-=-=-

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90